



This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

- + *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
- + *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
- + *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
- + *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at <http://books.google.com/>



Это цифровая копия книги, хранящейся для потомков на библиотечных полках, прежде чем ее отсканировали сотрудники компании Google в рамках проекта, цель которого - сделать книги со всего мира доступными через Интернет.

Прошло достаточно много времени для того, чтобы срок действия авторских прав на эту книгу истек, и она перешла в свободный доступ. Книга переходит в свободный доступ, если на нее не были поданы авторские права или срок действия авторских прав истек. Переход книги в свободный доступ в разных странах осуществляется по-разному. Книги, перешедшие в свободный доступ, это наш ключ к прошлому, к богатствам истории и культуры, а также к знаниям, которые часто трудно найти.

В этом файле сохраняются все пометки, примечания и другие записи, существующие в оригинальном издании, как наименование о том долгом пути, который книга прошла от издателя до библиотеки и в конечном итоге до Вас.

Правила использования

Компания Google гордится тем, что сотрудничает с библиотеками, чтобы перевести книги, перешедшие в свободный доступ, в цифровой формат и сделать их широкодоступными. Книги, перешедшие в свободный доступ, принадлежат обществу, а мы лишь хранители этого достояния. Тем не менее, эти книги достаточно дорого стоят, поэтому, чтобы и в дальнейшем предоставлять этот ресурс, мы предприняли некоторые действия, предотвращающие коммерческое использование книг, в том числе установив технические ограничения на автоматические запросы.

Мы также просим Вас о следующем.

- Не используйте файлы в коммерческих целях.
Мы разработали программу Поиск книг Google для всех пользователей, поэтому используйте эти файлы только в личных, некоммерческих целях.
- Не отключайте автоматические запросы.
Не отключайте в систему Google автоматические запросы любого вида. Если Вы занимаетесь изучением систем машинного перевода, оптического распознавания символов или других областей, где доступ к большому количеству текста может оказаться полезным, свяжитесь с нами. Для этих целей мы рекомендуем использовать материалы, перешедшие в свободный доступ.
- Не удаляйте атрибуты Google.
В каждом файле есть "водяной знак" Google. Он позволяет пользователям узнать об этом проекте и помогает им найти дополнительные материалы при помощи программы Поиск книг Google. Не удаляйте его.
- Делайте это законно.
Независимо от того, что Вы используете, не забудьте проверить законность своих действий, за которые Вы несете полную ответственность. Не думайте, что если книга перешла в свободный доступ в США, то ее на этом основании могут использовать читатели из других стран. Условия для перехода книги в свободный доступ в разных странах различны, поэтому нет единых правил, позволяющих определить, можно ли в определенном случае использовать определенную книгу. Не думайте, что если книга появилась в Поиске книг Google, то ее можно использовать как угодно и где угодно. Наказание за нарушение авторских прав может быть очень серьезным.

О программе Поиск книг Google

Миссия Google состоит в том, чтобы организовать мировую информацию и сделать ее всесторонне доступной и полезной. Программа Поиск книг Google помогает пользователям найти книги со всего мира, а авторам и издателям - новых читателей. Полнотекстовый поиск по этой книге можно выполнить на странице <http://books.google.com/>

LANE MEDICAL LIBRARY STARBUCK STOR
Q141 .M447 1903
Nevrospriemochivost' v infektsionnykh bozi



24503330792

LANE

MEDICAL



LIBRARY

Gift



2

Невосприимчивостъ
НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ

въ
infektsionnykh bolezniakh
ИНФЕКЦИОННЫХЪ БОЛЕЗНЯХЪ

Ilii Mechnikova
Ильи Мечникова,

Профессора Пастеровскаго Института.

Переводъ сочиненія „L'Immunité dans les maladies infectieuses“,
подъ редакціей автора.


съ 45 раскрашенными рисунками въ текстѣ.

~ 1228
~~1228~~

S. Peterburg.
С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
Изданіе К. Л. РИККЕРА.

Невскій просп. 14.

1903.



Рисунки дозволены цензурою 22 Октября 1902 г. С.-Петербургъ.

Типографія А. Бенке,  Новий переулокъ 2.



М49г
1903

Господамъ Дюкло и Ру.

Дорогіе друзья!

Позвольте мнѣ посвятить вамъ эту книгу. Она представляетъ сводъ 25-ти лѣтней работы. Значительная часть послѣдней была выполнена около васъ, всѣми силами облегчавшими мнѣ мою задачу.

Когда, скоро 14 лѣтъ тому назадъ, вы пригласили меня работать рядомъ съ вами и нашимъ высокочтимымъ учителемъ, основавшимъ этотъ институтъ, гдѣ мы всѣ соединили свои усилія, вы далеко не раздѣляли моихъ теорій. Онѣ казались вамъ слишкомъ виталистическими и не достаточно физико-химическими. Но современемъ вы убѣдились въ томъ, что идеи мои имѣли основаніе и съ тѣхъ поръ всячески поощряли меня продолжать изслѣдованія по начертанному мною пути.

Работая около васъ и широко черпая въ вашихъ столь разнообразныхъ и обширныхъ знаніяхъ, я чувствовалъ себя обезпеченнымъ отъ ошибокъ, въ которыя легко было впасть зоологу, зашедшему въ область біологической химіи и медицины.

Сердечно благодарю васъ за все это и прошу принять посвященіе этой книги въ знакъ моей глубокой признательности и искренней дружбы.

Илья Мечниковъ.

Пастеровскій институтъ, 3 октября 1901 г.

Предисловіе къ русскому изданію.

Несмотря на то, что между появленіемъ въ свѣтъ русскаго изданія „Невоспримчивости“ и выходомъ ея французскаго оригинала прошло почти полтора года, тѣмъ не менѣе оказалось возможнымъ сохранить первоначальный текстъ почти въ полной цѣлости. Мнѣ пришлось выпустить, какъ не подтвердившееся дальнѣйшими изслѣдованіями, указаніе на отсутствіе предохранительной способности крови собакъ, предохраненныхъ отъ бѣззвизи, причиняемой пироплазмой. Во всемъ прочемъ переводъ есть полная копія подлинника.

Со времени появленія французскаго изданія было напечатано не мало новыхъ работъ, касающихся нѣкоторыхъ сторонъ ученія о невоспримчивости, но это почти исключительно собраніе мелкихъ подробностей, нисколько не измѣняющихъ общей картины, набросанной въ этомъ сочиненіи. Были, правда, и попытки нѣсколько коренного измѣненія взглядовъ, проводимыхъ здѣсь. Такъ, изъ лабораторіи Пфейффера въ Кеннгсбергѣ появилось изслѣдованіе, задавшееся цѣлью доказать присутствіе свободныхъ цитазовъ въ кровяной плазмѣ, но работа эта настолько несостоятельна, что подробное ея опроверженіе можетъ быть легко отложено до болѣе удобнаго случая.

Съ нѣсколькихъ сторонъ были сдѣланы попытки опровергнуть развиваемое въ этомъ сочиненіи ученіе о различіи между макроцитами и микроцитами. Не говоря уже о томъ, что это ученіе было высказано въ видѣ гипотезы, оно никоимъ образомъ не можетъ быть опровергнуто появившимися изслѣдованіями.

удастся ли мнѣ убѣдить своихъ противниковъ, но я увѣренъ, что чтеніе этой книги устранить нѣкоторыя недоразумѣнія.

Одинъ изъ самыхъ авторитетныхъ ученыхъ недавно признался въ своей статьѣ, что совершенно не зналъ въ теченіе нѣсколькихъ лѣтъ объ опытахъ Бордэ и моихъ относительно невосприимчивости противъ холернаго вибриона. Онъ теперь считаетъ эти опыты основными для пониманія невосприимчивости вообще.

Надѣюсь, что такихъ пробѣловъ больше не будетъ послѣ появленія въ свѣтъ этой книги.

Если мнѣ и не удастся убѣдить своихъ противниковъ въ правотѣ защищаемыхъ мною положеній, то я по крайней мѣрѣ дамъ имъ необходимыя свѣдѣнія для того чтобы возражать мнѣ. Одною этого результата достаточно для оправданія принятой мною работы.

Сначала къ объясненію невосприимчивости я хотѣлъ прибавить теорію явленій излеченія заразныхъ болѣзней. Но вскорѣ пришлось отказаться отъ этого плана, такъ какъ исполненіе его значительно увеличило бы объемъ этого тома, который и безъ того принялъ крупные размѣры.

Я счелъ лучшимъ изложить современное положеніе вопроса, не особенно заботясь объ историческомъ порядкѣ открытій и поэтому отложилъ до спеціальной главы, въ концѣ этой книги, историческій обзоръ нашихъ свѣдѣній относительно невосприимчивости.

Прежде чѣмъ совѣтовать читателю прочесть эту книгу, я долженъ сказать ему, что я пользовался содѣйствіемъ многихъ изъ моихъ друзей и сотрудниковъ.

Высказываю самую сердечную признательность Ру, Нокару, Массару, Бордэ, которые прочли мою рукопись или цѣликомъ, или части ея, касающіяся ихъ спеціальности. Такъ, Нокаръ очень обязалъ меня поправкою параграфовъ XV главы, касающихся предохранительныхъ прививокъ противъ эпизоотій, а Массаръ — совѣтами относительно невосприимчивости растеній.

Илья Мечниковъ.

Парижъ, Пастеровскій институтъ, 3 октября 1901 г.

Введеніе.

Значеніе съ общей точки зрѣнія изученія невосприимчивости.—Роль паразитовъ въ заразныхъ болѣзняхъ.—Отравленіе микробными продуктами.—Сопротивленіе организма противъ наводненія микробовъ.—Естественная и искусственная невосприимчивость. — Невосприимчивость къ микробамъ и невосприимчивость къ ядамъ.

Вопросъ объ иммунитетѣ или невосприимчивости къ болѣзнямъ касается не только общей патологій, но также всѣхъ отраслей практической медицины, какъ гигиена, хирургія и т. д. Предохраненіе отъ инфекціонныхъ болѣзней, основанное на созданіи искусственной невосприимчивости, пріобрѣтаетъ все большее и большее значеніе.

Съ цѣлью помѣшать появленію и распространенію болѣзнетворныхъ микробовъ, искусственными мѣрами стараются вызвать невосприимчивость лицъ подвергающихся зараженію; такой искусственный иммунитетъ очень важенъ для избѣжанія послѣродовой или послѣоперационной инфекціи.

Невосприимчивость домашнихъ животныхъ представляетъ также большой интересъ для скотоводства, промышленности и законодательства.

Но, помимо этой прикладной стороны, вопросъ о невосприимчивости тѣсно связанъ съ чисто теоретическими задачами. Такимъ образомъ пессимизмъ, столь сильно разившійся въ истекшемъ столѣтіи, былъ безспорно въ значительной степени вызванъ страхомъ болѣзней и преждевременной смерти, такъ какъ человечество еще не умѣло успѣшно бороться съ этими бѣдствіями.

Въ теченіе большей части 19 вѣка наука невосприимчивости сводилась къ нѣсколькимъ предохранительнымъ прививкамъ; несмотря на свой вполне эмпирическій характеръ, онѣ часто оказывались вполне дѣйствительными. Таково, на примѣръ, оспопри-

виваніе челоуѣка и овцы и прививки противъ повальнаго воспаления легкихъ рогатаго скота.

Пока не была выяснена природа заразныхъ началъ (вирусовъ)—нельзя было научнымъ образомъ изслѣдовать ни ихъ дѣйствія, ни иммунитета противъ нихъ. Только установленіе организованной ихъ природы дало эту возможность. Открытію ея способствовало выясненіе организованной природы ферментовъ. Оно позволило установить, что причиной большинства заразныхъ болѣзней служатъ живые организмы. Это значительно облегчило изученіе воспримчивости и естественнаго иммунитета къ извѣстнымъ инфекціямъ.

Еще большій шагъ впередъ былъ сдѣланъ открытіемъ способовъ предохраненія противъ нѣкоторыхъ заразныхъ болѣзней посредствомъ ослабленныхъ микробовъ.

Это открытіе позволило приступить къ научному изученію пріобрѣтенной невоспримчивости.

Поле изслѣдованія затѣмъ еще расширилось установленіемъ предохранительной способности продуктовъ культуръ болѣзнетворныхъ микробовъ и особенно крови невоспримчивыхъ животныхъ.

Но прежде, чѣмъ углубиться въ вопросъ иммунитета (или невоспримчивости), каковымъ онъ является въ результатѣ всѣхъ этихъ открытій, необходимо бросить бѣглый взглядъ на современное положеніе нашихъ знаній относительно заразныхъ болѣзней вообще.

Вполнѣ установлено, что значительное число ихъ у челоуѣка, какъ и у животныхъ—обязано своимъ происхожденіемъ мелкимъ паразитическимъ организмамъ. Послѣдніе принадлежатъ то къ животному царству (чесотка, трихинозъ, перемежающаяся и таская лихорадка, це-це, или сурра и дурина), то къ растительному, какъ плѣсени (аспергиллозъ), гифомицеты (актиномикозъ), Мадурская болѣзнь ногъ (*pie de Madura*) и Гваделупская болѣзнь (*farcin du boeuf*) и дрожжи (болѣзнь Дафній, нѣкоторыя псевдомиксомы и септицемія, лжеволчанка). Но большинство заразныхъ болѣзней зависитъ отъ развитія въ организмѣ напростѣйшихъ растений, изъ группы бактерій. Эти микробы производятъ самыя опасныя и смертоносныя заразы, какъ чахотку, чуму, дифтеритъ, холеру, сибирскую язву, воспаление легкихъ и блено-рагію, гнойныя заболѣванія, рожу, столбнякъ, сапъ, проказу и т. д.

Между бактеріями встрѣчаются такія мелкія, которыя не могутъ быть обнаружены въ отдѣльности даже самыми сильными увеличеніями микроскопа; ихъ можно увидѣть только соединен-

ными въ массы. Таковы, напимѣръ, микробы повальнаго воспаления легкихъ рогатаго скота. Этимъ, вѣроятно, объясняется, что до сихъ поръ намъ не извѣстны микробы довольно многихъ болѣзней, какъ, напимѣръ, скарлатины, кори, бѣшенства, сифилиса, ящура и т. д.

Со временемъ, вѣроятно, удастся открыть паразитовъ не только при вышеупомянутыхъ болѣзняхъ типично инфекціоннаго характера, но и при болѣзняхъ совершенно другого рода. Такъ, надо надѣяться, несмотря на неудачныя попытки, сдѣланныя до сихъ поръ, что съ разработкой научныхъ методовъ, удастся обнаружить паразитовъ злокачественныхъ опухолей.

Точно такъ же во многихъ другихъ болѣзняхъ, гдѣ теперь нельзя прослѣдить никакой связи съ микробами,—вѣроятно со временемъ удастся установить ее. Таковы—атрофін и нѣкоторыя болѣзни питанія. Въ нихъ паразиты могутъ, не играя прямой или непосредственной роли, тѣмъ не менѣе дѣйствовать своими выдѣленіями или измѣненіями, вызванными въ поврежденномъ организмѣ.

Чтобы отдать себѣ отчетъ въ этомъ, стоитъ бросить бѣглый взглядъ на различные способы дѣйствія многочисленныхъ заразныхъ началъ.

Общимъ свойствомъ всѣхъ паразитовъ, вызывающихъ заразные болѣзни, служатъ ихъ маленькіе размѣры, вслѣдствіе которыхъ мы можемъ видѣть ихъ только съ помощью болѣе или менѣе сильныхъ увеличеній. Во всѣхъ другихъ отношеніяхъ они отличаются большимъ разнообразіемъ. И это не удивительно, такъ какъ между ними мы встрѣчаемъ соединенными, съ одной стороны, высокоорганизованныхъ животныхъ (какъ чесоточный зудень), а съ другой — наипростейшія растенія (какъ гонококкъ или бацилла инфлуэнцы).

Чесоточный зудень проникаетъ въ кожу помощью механическаго дѣйствія своихъ челюстей и лапокъ. Онъ пробуравливаетъ въ ней каналы, вызывая этимъ столь характерный зудъ. Личинка трихины такимъ же механическимъ способомъ виѣдряется въ поперечно-полосатыя волокна мускульной ткани, причиняя этимъ серьезныя поврежденія.

Но въ трихинозѣ человѣка картина болѣзни гораздо сложнѣе чѣмъ при чесоткѣ.

Это даетъ намъ право предположить, что въ немъ, кромѣ того, дѣйствуютъ выдѣленія личинки трихины, вызывая лихорадочное состояніе и другія общія болѣзненные явленія.

Въ болѣзни це-це, вѣроятно, также преобладаетъ механическое

повреждение, вызванное жгутиковыми паразитами (трипанозомы); они закупоривают сосуды нервных центров.

Ту же, преимущественно механическую, роль играют грибки въ трикофитозѣ и аспергиллозѣ. Даже нѣкоторыя бактеріальныя инфекціи носятъ тотъ же характеръ.

Такъ, напримѣръ, несомнѣнно, что въ хроническомъ туберкулезѣ морскихъ свинокъ коховскій бациллъ вызываетъ до такой степени сильное перерождение нормальныхъ тканей, что къ концу болѣзни остаются одни слѣды нормальныхъ печени и легкихъ. Животное поэтому умираетъ вслѣдствіе отсутствія этихъ органовъ, нормальное отравленіе которыхъ стало невозможнымъ.

Явленіе отравленія микробными ядами играетъ второстепенную роль у туберкулезныхъ морскихъ свинокъ. Однако существуютъ примѣры чахотки (напримѣръ, миллиарный туберкулезъ человѣка), гдѣ отравленіе играетъ гораздо большую роль.

Между человѣческими бактеріальными болѣзнями можно привести проказу, какъ примѣръ такой, гдѣ отравленіе отодвинуто на второй планъ; на первомъ же стоитъ механическая замѣна нормальныхъ тканей специфической грануломой. Только въ острыхъ періодахъ этой болѣзни наблюдаются явленія отравленія продуктами лепрозныхъ бациллъ.

Но всѣ вышеупомянутые случаи составляютъ слабое меньшинство и ступеваются сравнительно съ количествомъ болѣзней, гдѣ преобладаетъ токсическій элементъ. Оказывается, что даже при сибиреязвенныхъ заболѣваніяхъ болѣзненные явленія въ значительной степени зависятъ отъ отравленія бактеріальными продуктами.

И такъ, большинство микробовъ дѣйствуютъ именно въ качествѣ отравителей. Они влѣдряются въ организмъ и выдѣляютъ въ немъ свои яды, вызывающіе разныя общія болѣзненные явленія. Въ этомъ отношеніи инфекціонныя болѣзни представляютъ цѣлый рядъ замѣчательныхъ варіацій. Такъ, многіе микробы, производящіе септицемію, только сильно размножившись въ организмѣ и наводнивъ кровь, впервые вызываютъ общее заболѣваніе.

Примѣромъ могутъ служить спириллы человѣческаго возвратнаго тифа. Они размножаются въ теченіе нѣсколькихъ дней и даютъ нѣсколько поколѣній, не вызывая ни малѣйшаго нездоровья; но появленіе ихъ въ крови сразу возбуждаетъ сильное лихорадочное состояніе и рѣзкія общія болѣзненные явленія.

Съ другой стороны, существуютъ микробы, размножающіеся гораздо слабѣе, но очень ядовитые. Они не въ состояніи распро-

страниться въ организмѣ и остаются локализованными у мѣста проникновенія. Отсюда они выдѣляютъ свои яды, вызывающіе болѣею частію смертельное отравленіе. Нѣкоторые изъ этихъ микробовъ, какъ напримѣръ, бациллы столбняка и дифтерита, проникаютъ болѣе или менѣе глубоко въ живыя ткани пораженнаго организма.

Другіе могутъ обнаруживать свое ядовитое дѣйствіе на разстояніе или просто соприкосновеніемъ съ живыми частями организма.

Къ этой категоріи относится азіатская холера. Проникнувъ въ кишки, коховскій вибрионъ выдѣляетъ въ нихъ свой ядъ; послѣдній всасывается, повидимому, не поврежденной слизистой оболочкой и вызываетъ молниеносное заболѣваніе чисто токсического характера.

Очень вѣроятно, что отравленіе ядовитыми продуктами микробовъ есть преобладающее явленіе въ кишечныхъ болѣзняхъ, этиологія которыхъ еще не извѣстна, какъ, напримѣръ, въ холерѣ дѣтскаго возраста.

Микробы не проникаютъ въ этихъ случаяхъ ни въ кровь, ни въ ткани; они остаются въ содержимомъ кишокъ и оттуда производятъ свое губительное ядовитое дѣйствіе.

Бываютъ даже случаи, гдѣ болѣзнетворный микробъ исчезаетъ изъ организма; но его ядъ остается и самъ по себѣ убиваетъ животное.

Такъ, при септицеміи гусей, вызванной спириллами — смерть наступаетъ при полномъ отсутствіи этихъ послѣднихъ въ организмѣ. Отравители, слѣдовательно, разрушаются прежде, чѣмъ ихъ ядъ подѣйствовалъ.

Въ другихъ случаяхъ (какъ при лошадиномъ тифѣ) специфическій микробъ также исчезаетъ до смерти животнаго; но, во время отравленія его ядомъ, больной организмъ наводняется другими, второстепенными микробами, не имѣющими ничего общаго съ тифомъ лошади въ строгомъ смыслѣ слова.

Разнообразіе въ дѣйствіи различныхъ болѣзнетворныхъ агентовъ еще усиливается разницею въ отношеніяхъ между паразитами и пораженнымъ ими организмомъ. Нѣкоторые микробы вызываютъ типичное заболѣваніе, въ какую бы часть организма они ни проникли, по таковыхъ меньшинство. Къ нимъ относится бацилла чахотки. Онъ неизмѣнно вызываетъ болѣе или менѣе серьезныя туберкулезныя пораженія, способныя обобщиться, будь мѣстомъ его видренія кожа, глазъ, дыхательные, пищеварительные или мочеполовые пути.

Наоборотъ, дѣйствіе большинства другихъ микробовъ болѣзнетворно только тогда, когда они внѣдряются въ опредѣленныя части организма. Сибире-язвенная бактерія, проникнувъ черезъ малѣйшее поврежденіе кожи или слизистыхъ оболочекъ человека и многихъ млекопитающихъ, вызываетъ серьезное, большей частью, смертельное заболѣваніе. Поглощенная же съ пищей въ своемъ растительномъ состояніи, она почти всегда безвредна. Обратное представляетъ холерный вибрионъ. Впрыснутый даже въ большомъ количествѣ подъ кожу человека, онъ исчезаетъ, вызывая только незначительную реакцію. Попавшій въ пищеварительный каналъ, тотъ же вибрионъ развивается и производитъ столь часто смертельную холеру.

Всѣ эти варіаціи и особенности, связанныя съ природою болѣзнетворныхъ началъ, имѣютъ большое значеніе съ точки зрѣнія иммунитета.

Патологи давно уже разбираютъ вопросъ о томъ, происходятъ ли болѣзни отъ причинъ, приходящихъ извнѣ или изнутри.

Ученые, открывшіе большую часть болѣзнетворныхъ микробовъ, высказались въ пользу перваго предположенія.

Большинство ихъ думало, что единственная причина заразныхъ болѣзней заключается въ проникновеніи патогенныхъ микробовъ извнѣ внутрь организма. Эта теорія находилась въ полномъ согласіи съ многочисленными эпидемиологическими данными. По нимъ, паразиты наиболѣе серьезныхъ повальныхъ болѣзней (какъ азиатская холера, желтая лихорадка, чума и т. д.) должны были быть занесенными въ прежде здоровую мѣстность для того, чтобъ въ ней могла развиться эпидемія.

Точно такъ же при сибире-язвенныхъ и трихинныхъ заболѣваніяхъ паразиты должны были быть занесенными извнѣ.

Вотъ почему при изслѣдованіяхъ патогенныхъ микробовъ всегда слѣдовали тому правилу, что специфическій микробъ долженъ находиться во всѣхъ случаяхъ данной болѣзни и всегда отсутствовать въ организмѣ здоровомъ, или подтвержденномъ другою болѣзнію.

Такъ, въ своемъ знаменитомъ изслѣдованіи азиатской холеры, Кохъ ¹⁾ настаивалъ на томъ, что его вибрионъ встрѣчается исключительно при холерѣ и никогда въ здоровомъ организмѣ. Почти одновременно Лефлеръ ²⁾, изучая этиологию дифтерита, нашелъ

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift. 1884, № 31, etc.

²⁾ Mittheilungen aus d. K. Gesundheitsamte, т. II, 1884, стр. 481.

одинъ и тотъ же бацилла не только въ большинствѣ случаевъ этой болѣзни, но и въ горлѣ здороваго ребенка. Основываясь на этомъ фактѣ, онъ не рѣшился признать найденный имъ микробъ дифтеритнымъ.

Въ настоящее время нельзя больше отстаивать исходную точку зрѣнія этихъ двухъ замѣчательныхъ бактериологовъ. Оказалось, что проникновеніе патогеннаго микроба въ чувствительный организмъ вовсе не обязательно вызываетъ соответствующее заболѣваніе.

Открытіе Лефлеромъ дифтеритнаго бацилла въ горлѣ здоровыхъ людей было много разъ подтверждено: тѣмъ не менѣе невозможно сомнѣваться въ этиологической роли этого микроба при дифтеритѣ.

Съ другой стороны, также установлено, что коховскій вибрионъ, хотя несомнѣнная причина азиатской холеры, тѣмъ не менѣе встрѣчается иногда и въ кишкахъ здороваго человѣка.

Тотчасъ послѣ своего рожденія человѣкъ становится средой для очень богатой микробной флоры. Кожа, слизистыя оболочки, кишечное содержимое заселяются многочисленными микробами, изъ которыхъ только немногіе еще извѣстны намъ. Ротовая полость, желудокъ, кишки, половые органы также населены разнообразными бактеріями и низшими грибами. Очень долгое время, предполагали, что здоровый организмъ заключаетъ только безвредные и иногда даже полезные микробы. Думали, что всегда, при развитіи какой-нибудь болѣзни, къ этой доброкачественной флорѣ присоединяется специфическій болѣзнетворный микробъ. Но ближайшее изслѣдованіе показало, что между разнообразной бактеріальной растительностью здороваго организма часто встрѣчаются и представители патогенныхъ микробовъ.

Помимо ядовитыхъ дифтеритныхъ и холерныхъ бациллъ, часто найденныхъ у вполне здоровыхъ людей, постоянно или почти всегда встрѣчаются у нихъ пневмококки, стафилококки, стрептококки и коли-бациллы.

Это открытіе естественно привело къ тому заключенію, что, кромѣ микробовъ, должно существовать еще другое условіе для развитія заразныхъ болѣзней. Оно заключается въ предрасположеніи организма или въ отсутствіи невосприимчивости.

Организмъ, заключающій одни изъ вышеупомянутыхъ патогенныхъ видовъ, можетъ обнаруживать по отношенію къ нему постоянную или временную невосприимчивость. Но, какъ только прекращается причина послѣдней, микробъ беретъ верхъ и вы-

зываетъ соответствующее заболѣваніе. Такимъ образомъ стафилококкъ, который всегда и въ изобиліи водится на кожѣ и слизистыхъ оболочкахъ, при сахарной болѣзни вызываетъ развитіе чирей. Здѣсь, слѣдовательно, прекращеніе невоспримчивости здороваго организма обязано этой болѣзни.

Человѣкъ, на слизистыхъ оболочкахъ котораго водится пневмококкъ, можетъ очень долго не подвергаться ни крупозному воспаленію легкихъ, ни другой болѣзни, вызываемой этимъ микробомъ. Но часто иммунитетъ этотъ смѣняется большей или меньшей воспримчивостью, вслѣдствіе какого нибудь случайнаго обстоятельства, какъ, напр., простуды.

Я не стану приводить большаго числа примѣровъ, доказывающихъ съ полной очевидностью, что болѣзни, помимо внѣшнихъ причинъ, микробовъ, обязаны своему происхожденію еще и внутреннимъ условіямъ самого организма. Болѣзнь наступаетъ, когда эти внутреннія причины оказываются безсильными помѣшать развитію болѣзнетворныхъ микробовъ. Когда онѣ, наоборотъ, успѣшно борются съ микробами, то организмъ оказывается невоспримчивымъ.

Болѣзни вообще, и инфекціонныя въ частности, развились на земномъ шарѣ въ очень отдаленныя времена. Онѣ свойственны далеко не одному человѣку, высшимъ животнымъ и растеніямъ, но также очень распространены и у низшихъ организмовъ, даже у одноклѣтчатыхъ, инфузоріи и водорослей.

Несомнѣнно, что болѣзни играютъ значительную роль въ исторіи живыхъ существъ, населяющихъ нашу планету. Очень вѣроятно даже, что онѣ значительно способствовали исчезновенію нѣкоторыхъ животныхъ и растительныхъ видовъ.

Къ этому выводу невольно приводятъ наблюденія надъ опустошеніями, производимыми паразитичными грибами при разведеніи молодыхъ рыбъ, или надъ повальнымъ истребленіемъ рѣчныхъ раковъ микробами въ нѣкоторыхъ странахъ.

Въ главѣ объ исчезновеніи видовъ Дарвинъ¹⁾, опираясь на авторитетныхъ наблюдателей, утверждаетъ, что такое огромное животное, какъ слонъ, не можетъ достаточно размножаться отъ зловреднаго вліянія насѣкомыхъ. И дѣйствительно, теперь доказано, что многія насѣкомыя прививаютъ животнымъ патогенныя микробы, распространяя такимъ образомъ болѣзни. Одна изъ самыхъ ужасныхъ эпизоотіи въ южной Африкѣ обязана своимъ проис-

¹⁾ On the origin of species, V. édition, chap. 11.

хожденіемъ тому, что муха це-це прививаетъ крупнымъ млекопитающимъ жгутиковую инфузорію, *Tyranosoma Brusii*. Въ нѣкоторыхъ странахъ эта болѣзнь настолько распространена и истребительна, что дѣлаетъ невозможнымъ разведеніе домашняго скота. Во время южно-африканской войны войска генерала Робертса потеряли отъ нея 12.000 лошадей въ теченіе нѣсколькихъ недѣль.

Паразиты, слѣдовательно, распространены въ громадномъ количествѣ и истребляютъ множество животныхъ и растеній.

Однако, несмотря на изчезновеніе большаго числа видовъ, земля осталась достаточно населенной. Этотъ фактъ доказываетъ, что многіе виды въ теченіе вѣковъ могли сохраниться собственными силами организма, безъ медицинскаго и вообще человѣческаго содѣйствія.

Каждому приходилось видѣть, какъ собаки облизываютъ свои раны, смачивая ихъ слюной, переполненной микробами. Раны эти очень быстро заживаютъ безъ помощи перевязокъ и антисептическихъ веществъ.

Во всѣхъ этихъ примѣрахъ сопротивленіе организма есть слѣдствіе? очень распространеннаго въ природѣ явленія—иммунитета.

Эта невосприимчивость по отношенію къ микробамъ представляется очень сложной.

Болѣе глубокое изученіе ея стало возможнымъ только съ тѣхъ поръ, какъ расширились наши знанія относительно заразныхъ болѣзней и были достаточно выработаны методы изслѣдованія.

Подъ невосприимчивостью противъ заразныхъ болѣзней слѣдуетъ понимать сопротивленіе организма противъ вызывающихъ ихъ микробовъ. Въ этомъ случаѣ дѣло идетъ объ органическомъ свойствѣ живыхъ существъ, а не объ иммунитетѣ, представляемомъ нѣкоторыми странами и мѣстностями. Вотъ почему въ этой книгѣ мы не будемъ касаться причинъ невосприимчивости Европы или горныхъ странъ къ желтой лихорадкѣ, а также причинъ, по которымъ большинство европейцевъ не заболѣваютъ возвратной горячкой.

Они не обладаютъ органической невосприимчивостью ни противъ вируса желтой лихорадки, ни противъ спироиллы Обермейера возвратной горячки. Организмъ ихъ, напротивъ, очень склоненъ къ этимъ болѣзнямъ. Но условія жизни въ большинствѣ европейскихъ странъ мѣшаютъ проникновенію специфическихъ микробовъ и созданію очаговъ заразы.

Та же точка зрѣнія должна быть примѣняема и къ животнымъ. Наши мелкіе грызуны, употребляемые въ лабораторіяхъ, какъ мыши и морскія свинки, несравненно болѣе восприимчивы

къ сибирской язвѣ, привитой подъ кожу или въ любую часть тѣла, чѣмъ крупныя домашнія животныя, какъ рогатый скотъ или лошадь. Однако оба эти вида часто подвержены сибире-язвенной эпизоотіи, въ то время, какъ упомянутые грызуны, весьма вѣроятно, никогда самостоятельно не заболѣваютъ сибирской язвой. Эта кажущаяся невоспріимчивость нисколько не зависитъ отъ настоящаго органическаго иммунитета, а исключительно отъ условій существованія мышей и морскихъ свинокъ.

И такъ, въ этой книгѣ мы займемся только явленіями невоспріимчивости живого организма. Но даже включенная въ эту рамку задача является еще очень сложной. Для того, чтобы упростить, насколько возможно, изученіе ея, слѣдуетъ начать съ изложенія явленій невоспріимчивости наипростѣйшихъ организмовъ.

Подъ невоспріимчивостью къ заразнымъ болѣзнямъ надо понимать общую систему явленій, благодаря которымъ организмъ можетъ выдерживать нападеніе болѣзнетворныхъ микробовъ. Въ настоящее время невозможно дать болѣе точнаго опредѣленія, такъ что бесполезно настаивать на этомъ.

Думали, что слѣдуетъ отличать невоспріимчивость въ строгомъ смыслѣ, т. е. прочную сопротивляемость и „выносливость“, или вполне мимолетную способность сопротивленія противъ наводненія нѣкоторыхъ заразныхъ микробовъ. Мы не можемъ принять этого различія, такъ какъ въ дѣйствительности границы между обоими группами явленій далеко не постоянны.

Невоспріимчивость можетъ быть врожденной или приобрѣтенной. Первая всегда естественна, т. е. независима отъ непосредственнаго вмѣшательства человѣческаго искусства. Приобрѣтенный иммунитетъ часто также можетъ быть естественнымъ, такъ какъ устанавливается вслѣдствіе самостоятельнаго выздоровленія послѣ заразныхъ болѣзней; но въ очень значительномъ числѣ случаевъ приобрѣтенная невоспріимчивость можетъ быть результатомъ прямого вмѣшательства человѣка, какъ въ примѣненіи предохранительныхъ прививокъ.

Въ продолженіе долгаго времени всѣ явленія невоспріимчивости къ заразнымъ болѣзнямъ соединяли въ одно цѣлое. Позднѣе признали, на основаніи фактовъ, изложенныхъ въ началѣ этой главы, что надо строго отличать невоспріимчивость къ самимъ микробамъ и къ ихъ ядамъ; отсюда понятія объ противомикробной и о противотоксинной невоспріимчивостяхъ.

Въ этой книгѣ мы всегда должны будемъ имѣть въ виду это основное различіе.

Глава I.

Невосприимчивость одноклѣточныхъ организмовъ.

Заразныя болѣзни одноклѣточныхъ организмовъ.—Внутриклѣточное пищевареніе у простѣйшихъ.—Амебодиастазъ.—Роль пищеваренія при защитѣ простѣйшихъ противъ заразныхъ паразитовъ.—Защита парамециумовъ противъ микробовъ.—Роль чувствительности въ защитѣ низшихъ организмовъ.—Невосприимчивость одноклѣточныхъ къ ядамъ.—Приученіе бактерій къ ядовитымъ веществамъ.—Выдѣленіе защитительныхъ оболочекъ бактеріями.—Приспособленіе дрождей къ ядамъ.—Приспособленіе дрождей къ галактозу.—Подчиненіе низшихъ организмовъ физико-химическому закону Веберъ-Фехнера.

Наши свѣдѣнія относительно невосприимчивости одноклѣточныхъ къ заразнымъ болѣзнямъ и къ ядамъ еще очень неполны. Тѣмъ не менѣе, слѣдуетъ начать изученіе этого вопроса именно съ одноклѣточныхъ, вслѣдствіе той простоты, которую они представляютъ во всѣхъ отношеніяхъ. Можно смѣло утверждать, что паразитарная природа инфекцій была бы гораздо раньше установлена, если бы въ этиологіи болѣзней человѣка и высшихъ животныхъ слѣдовали по пути сравнительной патологіи.

Такимъ образомъ, въ то время, какъ медики и ветеринары довольствовались простымъ указаніемъ присутствія бактерій въ крови больныхъ, не приписывая имъ никакой этиологической роли, ботаники и зоологи уже хорошо знали, что многія низшія растенія и животныя подвержены эпидемическимъ болѣзнямъ, несомнѣнно паразитическаго происхожденія.

Въ 1855 г. Поллендеръ ¹⁾ напечаталъ первыя наблюденія натъ бактеридіей въ крови сибери-язвенныхъ животныхъ, нисколько не ставя въ зависимость этотъ фактъ съ болѣзнію. Въ томъ же

¹⁾ Vierteljahresschrift für gerichtliche und öffentliche Medicin, 1855. стр. 102.

году, знаменитый ботаникъ Александръ Браунъ¹⁾ напечаталъ свою работу относительно Chytridium'овъ. Онъ доказывалъ въ ней, что нѣкоторыя растенія и жгутиковыя инфузоріи подвержены нападенію этого маленькаго и подвижнаго паразита. Послѣдній прикрѣпляется къ ихъ тѣлу и высасывая изъ нихъ содержимое, производитъ такимъ образомъ большія опустошенія между ними. Описаніе Ал. Брауномъ цикла развитія Chytridium'a не оставляетъ никакого сомнѣнія относительно его точности. Оно даже способствовало выясненію болѣе раннихъ наблюденій Штейна относительно развитія нѣкоторыхъ инфузорій, при чемъ послѣдній принималъ измѣненія, вызванныя Chytridium'омъ, за стадии развитія этихъ инфузорій.

Съ тѣхъ поръ было вполне установлено, что между одноклѣточными жгутиковыми и нѣкоторыя рѣсничныя инфузоріи подвержены заразнымъ болѣзнямъ, которыя производятся паразитическими хитридіями, относящимися къ классу низшихъ грибовъ.

Прикрѣпляясь къ поверхности тѣла простѣйшихъ, или проникая внутрь его, маленькія, подвижныя и безцвѣтныя клѣтки Chytridium поглощаютъ почти цѣликомъ все живое содержимое. Иногда эти паразиты размножаются съ необыкновенной силой и уничтожаютъ безчисленное количество инфузорій. Новаковскій²⁾ далъ подробное описаніе Polyphagus Euglenae, хитридіи зеленыхъ евгленъ, столь распространенныхъ въ прѣсной водѣ. Въ сосудахъ, гдѣ онъ разводилъ послѣднихъ, почти всѣ онѣ исчезли, благодаря тому, что паразиты размножились съ такой быстротою, что въ концѣ концовъ совершенно вытѣснили ихъ.

Почти всѣ жгутиковыя, подверженныя зараженію хитридіями (Cryptomonas, Chlamydomonas, Naematooccus, Phacus, Volvox и т. д.), питаются подобно растеніямъ, т. е. поглощаютъ вещества, растворенныя въ окружающей жидкости. Замѣчательно, что хитридіи паразитируютъ въ рѣсничныхъ инфузоріяхъ почти всегда во время ихъ покоющагося состоянія, когда онѣ окружены кистой и не поглощаютъ пищи. Хитридіевыя эпидеміи наблюдаются при покоющемся состояніи вортицель, окситрихъ и т. д.³⁾ Этотъ фактъ доказываетъ, что перерывъ питанія, наблюдаемый почти у всѣхъ рѣсничныхъ инфузорій,—благоприятствуетъ зараженію хи-

¹⁾ Ueber Chitridium. Monatsberichte der Berliner Akademie, 1855 № 14.

²⁾ Beiträge zur Biologie der Pflanzen. Cohn T. II, 1876 г., стр. 210.

³⁾ Относительно паразитныхъ болѣзней инфузорій ссылаюсь на Бютчли, въ Bronn, Classen und Ordnungen des Thier-Reichs. T. I, 1889, стр. 872, 1823, 1944.

тридіями. Въ то время, какъ культуры Волвоксовъ, евгленъ и ихъ родичей постоянно пресѣкаются паразитными эпидеміями, культуры инфузорій, питающихся низшими организмами, наоборотъ, поддерживаются въ теченіе очень долгаго времени. Такимъ образомъ Балбіани удалось въ теченіе 14 лѣтъ наблюдать нормальную жизнь и размноженіе культуры *Paramecium aurelia* ¹⁾. Эти инфузоріи, слѣдовательно, отлично обходятся безъ всякихъ гигиеническихъ мѣръ для оздоровленія ихъ среды. Между тѣмъ, она переполнена различными простѣйшими организмами, между прочимъ, хитридіями и множествомъ бактерій. Парамеціумы и инфузоріи вообще питаются этими организмами, чѣмъ способствуютъ очищенію воды. Почти все содержимое рѣсничныхъ инфузорій состоитъ изъ одной пищеварительной протоплазмы. Захваченные ею бактеріи и другіе низшіе организмы попадаютъ въ прозрачныя вакуоли, въ которыхъ умерщвляются и перевариваются. Заключенная въ этихъ вакуоляхъ пища, переносится по всей эндоплазмѣ инфузоріи, благодаря круговому движенію этого слоя. Прозрачная жидкость, наполняющая пищеварительныя пузырьки, даетъ явственно кислую реакцію.

Въ прежнія времена эту реакцію получали съ помощью синнихъ лакмусовыхъ зернышекъ; будучи проглоченными инфузоріей, они черезъ нѣкоторое время принимали болѣе или менѣе рѣзкій красный цвѣтъ. Въ настоящее же время изученіе пищеваренія низшихъ организмовъ очень упрощено, благодаря употребленію анилиновыхъ красокъ. Простое прибавленіе сѣрнокислаго ализарина къ водѣ, въ которой находятся инфузоріи, вызываетъ характерную для кислотности желтую окраску пищеварительныхъ пузырьковъ. Когда инфузоріи проглатываютъ комочки щелочныхъ веществъ, окрашенныхъ реактивомъ въ лиловый цвѣтъ, то вакуоли принимаютъ красноватый оттѣнокъ, указывающій на кислотность ихъ содержимаго ²⁾. Эрлихъ ³⁾ ввелъ въ употребленіе другую анилиновую краску — нейтрально-красную (*Neutralroth*), которая уже черезъ нѣсколько минутъ обнаруживаетъ кислотность въ пищеварительныхъ пузырькахъ. Благодаря ей, послѣдніе у парамецій принимаютъ характерную для кислотности темнорозовую окраску. Эта окраска наблюдается въ живыхъ инфузоріяхъ; тотчасъ же

¹⁾ Archives d'anatomie microscopique, 1898, т. II, стр. 595.

²⁾ Le Dantec, Recherches sur la digestion intracellulaire. Lille, 1891, стр. 53.

³⁾ Ehrlich u. Lazarus. Die Anaemie 1. Wien, 1898, стр. 85.

послѣ ихъ смерти вакуоли становятся бурными и за тѣмъ обезцвѣчиваются. Эта реакція, очень легко наблюдаемая, указываетъ на нейтрализацію кислотности вакуолей щелочностью протоплазмы и окружающей воды.

Инфузоріи перевариваютъ свою добычу, состоящую въ большинствѣ случаевъ изъ бактерій, въ рѣзко кислой средѣ. Микробы проглатываются и живыми препровождаются въ пищеварительную эндоплазму. Это явствуетъ изъ подвижности многихъ изъ нихъ.

Сначала бактеріи представляются изолированными внутри вакуолей, но впослѣдствіи онѣ скучиваются болѣе или менѣе плотными комками. Въ теченіе пищеваренія эти микробныя массы окрашиваются нейтральной красной краской въ очень темнорозовый цвѣтъ и сохраняютъ свою первоначальную форму до самаго конца, т. е. до выдѣленія изъ инфузоріи. Здѣсь, слѣдовательно, не происходитъ растворенія не только самой бациллы, но даже и ея содержимаго. Парамеціумы легко и въ большомъ количествѣ поглощаютъ холерныхъ вибрионовъ, если ихъ поставить въ соприкосновеніе съ послѣдними. Эти инфузоріи проглатываютъ и перевариваютъ вибрионовъ точно такъ же, какъ и другихъ микробовъ. Но мнѣ никогда не удалось наблюдать превращеніе вибрионовъ въ зернышки внутри пищеварительныхъ пузырьковъ.

Всѣ попытки, сдѣланныя въ моей лабораторіи для полученія пищеварительнаго сока парамеціи, остались безуспѣшными. Обильныя культуры ихъ, фильтрованныя и мацерированныя разными способами, оказались недѣйствительными даже по отношенію къ бактеріямъ, служащимъ имъ обыкновенно пищею.

Очень вѣроятно, что внутриклеточное пищевареніе инфузоріи производится какими-нибудь діастазами. Но только свойства ихъ, кромѣ дѣйствія въ кислой средѣ, не могутъ быть обнаружены, вслѣдствіе невозможности наблюдать ихъ внѣ организма.

До послѣдняго времени пищевареніе корненожекъ было извѣстно еще менѣе, чѣмъ у инфузоріи. Знали только, что амобы, актинофрисъ и корненожки вообще поглощаютъ твердую пищу, состоящую изъ низшихъ растений и животныхъ. Эта пища препровождается въ протоплазму, благодаря движеніямъ амобидныхъ отростковъ. Частички такимъ образомъ проглоченной пищи окружаются пищеварительной жидкостью, въ которой легко доказать присутствіе кислоты при помощи реакціи съ красящими веществами. Для этого достаточно прибавить каплю нейтральной красной краски Эрлиха къ амобамъ въ то время, когда онѣ пере-

вариваютъ бактерій (фиг. 1). Румблеръ ¹⁾ очень подробно описалъ процессъ, при помощи котораго амебы поѣдаютъ нити осцилларіи, гораздо болѣе длинныя, чѣмъ онѣ сами. Онѣ описалъ также нѣкоторыя явленія пищеваренія, претерпѣваемыя этими водорослями и особенно характерныя въ случаяхъ, когда только часть нити проглочена амебой. Въ то время, какъ свободная часть осцилларіи сохраняетъ свои нормальныя свойства и голубовато-зеленый цвѣтъ, проглоченная часть постепенно измѣняетъ окраску. Она становится сначала темно-зеленой, затѣмъ переходитъ въ свѣтло-желтый, желто-красный, коричневый и, наконецъ, въ коричнево-красный цвѣтъ. Въ то же время оболочка водоросли начинаетъ размягчаться, а составляющія ее клѣтки распадаются на оболочки, которыя вскорѣ выбрасываются наружу.



Фиг. 1.
Амеба, обработанная
нейтральной красной
краской.

Пищевыя вещества почти никогда не перевариваются вполнѣ, а отъ нихъ образуются обильные остатки, выбрасываемые въ видѣ твердыхъ испраженій.

Хорошо было извѣстно, что пищевареніе корненожекъ совершается въ явно, хотя и слабокислой средѣ, и что для этого необходимо вмѣшательство нѣкоторыхъ растворимыхъ ферментовъ. Но понятія эти были очень смутными до изслѣдованій Мутона ²⁾, весьма тщательно выполненныхъ въ Пастеровскомъ институтѣ.

Чтобы достигъ точнаго результата, онѣ употреблялъ агарныя культуры амебъ вмѣстѣ съ колибациллами, служащими имъ пищею.

Мелкіе микробы поглощались въ большомъ количествѣ, послѣ чего они окружались вакуолями и переваривались помощью фермента, который Мутону удалось получить *in vitro*.

Съ этой цѣлью онѣ центрифугировалъ большое число амебъ въ водѣ, послѣ чего обработывалъ полученный осадокъ глицериномъ. При помощи алкоголя онѣ получалъ осадокъ, легко растворимый въ водѣ.

Такимъ образомъ, полученная жидкость оказывала несомнѣнно пищеварительное дѣйствіе на бѣлковыя вещества. Она легко разжижала желатину и, хотя и слабо, но дѣйствовала на бѣлокъ, свернувшійся отъ нагрѣванія.

¹⁾ Archiv für Entwicklungsmechanik, 1898, т. III.

²⁾ С. г. de l'Académie des Sciences, 1901, т. CXXIII, стр. 244.

Фибринные хлопья, нагрѣтые до 58°, не измѣнялись. Отсюда ясно, что въ жидкости, приготовленной изъ амевъ, находился протеолитическій ферментъ, хотя дѣйствующій весьма слабо.

Напротивъ, тотъ же экстрактъ изъ амевъ не содержалъ ни инвертина, ни фермента, способнаго переваривать жиры. Амеводіастазъ Мутона долженъ быть отнесенъ къ категоріи трипсиновъ. Онъ всего лучше дѣйствуетъ въ явно щелочной средѣ, но продолжаетъ переваривать и въ томъ случаѣ, когда среда становится слабокислой, соотвѣтственно реакціи, которая наблюдается на амевбахъ, обработанныхъ подходящими красящими веществами. Нагрѣваніе амеводіастаза до 54° уже начинаетъ его измѣнять. Температура же въ 60° окончательно разрушаетъ его.

Вопросъ, всего болѣе интересующій насъ, касается дѣйствія амеводіастаза на бактеріи.

Многочисленные опыты Мутона, предпріятыя въ этомъ направленіи съ живыми колибациллами, дали отрицательный результатъ. Но, когда онъ предварительно убивалъ этихъ бактерій нагрѣваніемъ или хлороформомъ, то онѣ легко подвергались дѣйствію амевнаго фермента.

Мутная эмульсія изъ мертвыхъ колибациллъ, неспособная къ самоперевариванію, становилась совершенно прозрачными послѣ нѣкотораго дѣйствія на нихъ амевнаго экстракта. Такимъ образомъ, внѣ организма, амеводіастазъ перевариваетъ только мертвыхъ бактерій, тогда какъ въ тѣлѣ живыхъ амевъ онъ дѣйствуетъ на бактерій, захваченныхъ живыми. Отсюда ясно, что въ экстракты, приготовленные Мутонемъ, переходитъ лишь незначительная часть этого фермента.

Внутриклеточное пищевареніе простѣйшихъ служитъ не только для ихъ питанія, но и для защиты отъ паразитовъ. Протоплазма инфузорій, посредствомъ сока своихъ пищеварительныхъ пузырьковъ, перевариваетъ все вообще приходящее съ нею въ соприкосновеніе. Если внутренніе органы самой инфузоріи—ея ядро и бьющіяся пузырьки—противостоятъ этому дѣйствію, то это несомнѣнно зависитъ отъ обладанія ими свойствомъ защищаться отъ вліянія пищеварительныхъ соковъ. Превосходныя изслѣдованія Мона ¹⁾ показали, что, въ извѣстный періодъ жизни парамеціума, его макронуклеусъ вполне переваривается протоплазмой, какъ какое бы то ни было внѣшнее пищевое вещество. Надо предполагать, что износившееся ядро перестаетъ выдѣлять вещество,

¹⁾ Archives de zoologie expérimentale, 1889. т. VII. p. 446.

которое защищало его раньше отъ перевариванія пищеварительными соками.

Подобная же борьба, какъ между ядромъ и пищеварительнымъ содержимымъ простѣйшихъ, происходитъ между ними и ихъ паразитами. Всѣ существа, такъ или иначе попавшія внутрь инфузоріи или корненожки, тотчасъ приходятъ въ соприкосновеніе съ ихъ пищеварительной эндоплазмой. Если они будутъ въ ней убиты и отчасти переварены, или же просто выброшены какъ экскременты, то простѣйшее останется невредимымъ и будетъ продолжать свой нормальный образъ жизни. Въ этомъ случаѣ мы имѣемъ примѣръ естественнаго иммунитета, зависящаго отъ внутриклеточнаго пищеваренія. Въ обратномъ случаѣ, посторонній организмъ успѣшно сопротивляется пищеварительному дѣйствию, и тогда онъ остается внутри простѣйшаго. Если паразитъ слабо размножается въ немъ, не выдѣляетъ яда и вообще безвреденъ, то становится его нахлѣбникомъ. И въ самомъ дѣлѣ, въ инфузоріяхъ и радиоларіяхъ нерѣдко встрѣчаются маленькія растенія изъ рода *Zoochlorella* или *Zooxantella*. Они не только не вызываютъ никакой болѣзни, но, наоборотъ, благодаря поглощенію угольной кислоты, могутъ быть полезны простѣйшимъ, въ которыхъ живутъ.

Но бываютъ случаи, гдѣ паразиты болѣе или менѣе вредны простѣйшимъ, въ которыхъ находятся. Тогда получается настоящая заразная, иногда смертельная болѣзнь.

Между этими заразными болѣзнями простѣйшихъ всего лучше изучена одна, вызванная особеннымъ родомъ микроба. Онъ былъ открытъ въ 1855 году Іоганномъ Мюллеромъ и послужилъ темою для работы, исполненной Хавкинымъ въ моей лабораторіи¹⁾. Я уже говорилъ о ней въ своей сравнительной патологій воспаленія²⁾, и поэтому могу быть здѣсь очень краткимъ.

Парамеціумы иногда заражаются игловидными или спиральными паразитами.

Послѣдніе проникаютъ то въ макро-, то въ микронуклеусъ, обильно въ нихъ размножаются и вызываютъ значительную гипертрофію пораженныхъ органовъ.

Несмотря на это, инфузорія можетъ жить и размножаться, что часто ведетъ къ ея выздоровленію. Съ другой стороны, парамеціумъ относится къ проникшей внутрь его спорѣ паразита

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1890, т. IV, стр. 148.

²⁾ Лекція о сравнительной патологій воспаленія, 1892 г.

точно такъ, какъ ко всякому проглоченному постороннему тѣлу. Не будучи въ состояніи переварить спору изъ-за ея твердой оболочки, парамециумъ выбрасываетъ ее, какъ всякое неудобоваримое вещество.

Такимъ же образомъ относятся инфузоріи къ бактеріальнымъ эндоспорамъ. Въ то время, какъ сѣнныя бациллы, столь распространенныя въ настояяхъ, гдѣ живутъ парамециумы, перевариваются въ пузырькахъ ихъ эндоплазмы, споры этихъ бациллъ, послѣ болѣе или менѣе продолжительнаго пребыванія въ пищеварительныхъ вакуоляхъ, выбрасываются вмѣстѣ съ экскрементами.

Такъ какъ почти все тѣло простѣйшихъ состоитъ изъ одной пищеварительной протоплазмы, то вполне естественно, что заразныя болѣзни у нихъ въ высшей степени рѣдки. Организмъ инфузорій и корненожекъ, приспособленный преимущественно для питанія низшими водорослями и бактеріями, можно сказать, никогда не подверженъ бактеріальнымъ болѣзнямъ.

Инфекціи простѣйшихъ производятся чаще всего низшими грибами, хитридіями, микросферами, сапролегніями или же тѣми своеобразными организмами, которые, какъ мы сеічасъ видѣли, живутъ въ ядрѣ парамециумовъ. Кромѣ того, эти инфекціи чаще всего встрѣчаются у тѣхъ простѣйшихъ, которые не имѣютъ настоящаго внутриклеточнаго пищеваренія, или же во время покоющагося состоянія, когда инфузоріи не ѣдятъ и не перевариваютъ.

Исключеніями являются: эпидемія амевъ, вызванная микросферами ¹⁾, и описанная Брандтомъ ²⁾ болѣзнь Актинофриса, вызванная грибами изъ близкихъ родичей *Pythium*. Въ обоихъ этихъ случаяхъ паразиты живутъ и развиваются внутри дѣятельной протоплазмы простѣйшихъ. Часть этихъ паразитовъ выбрасывается съ экскрементами, но другіе остаются въ ней, размножаются и убиваютъ животное. Въ этихъ случаяхъ пищеварительное дѣйствіе протоплазмы должно быть нейтрализовано или парализовано выдѣленіями паразита. Но съ этой стороны вопросъ еще не былъ затронутъ. Помимо внутриклеточнаго пищеваренія и выдѣленія паразитовъ, простѣйшія обладаютъ еще однимъ свойствомъ—сильной чувствительностью, которая также отчасти помогаетъ имъ защищаться отъ заразныхъ болѣзней. Наблюдая движенія амевъ и нѣкоторыхъ инфузорій среди микроскопической флоры и фауны, мы бываемъ поражены ихъ разбор-

¹⁾ Лекціи сравнительной патологіи воспаления, 1892.

²⁾ Monatsberichte d. Berliner Akad. d. Wissensch. 1881, стр. 388.

чивостью въ выборѣ пищи. Иногда амебы выбираютъ исключительно двойчатокъ, оставляя въ сторонѣ всѣхъ остальныхъ водорослей; или же изъ очень разнообразной флоры онѣ выбираютъ какой-нибудь одинъ видъ палмелевидныхъ.

Инфузоріи также оказываютъ предпочтеніе одной пищѣ передъ другой. Многія рѣсничныя избираютъ почти исключительно бактерій; другія, какъ, напримѣръ, *Nassula*, предпочитаютъ осцилларій. Самый поразительный примѣръ разборчивости представляетъ прожорливая рѣсничная инфузорія—*Amphileptus Claparedii*. Изъ всей окружающей фауны она выбираетъ исключительно вортицелль. Поглотивши ихъ, она превращается въ кисту, которая остается прикрѣпленной къ стебельку съѣденной вортицеллы.

Такая чувствительность должна очевидно направлять простѣйшихъ въ ихъ отношеніяхъ съ другими организмами и помогать имъ избѣгать паразитовъ.

Я долженъ упомянуть здѣсь о весьма интересномъ наблюденіи Саломонсена, сообщенномъ имъ на парижскомъ медицинскомъ конгрессѣ 1900 г.

Ему удалось убѣдиться въ томъ, что почти всѣ рѣсничныя инфузоріи чуютъ близость труповъ своихъ родичей и быстро удаляются отъ нихъ, обнаруживая такимъ образомъ очень явную отрицательную химіотаксію. Очевидно, это свойство часто должно предохранять ихъ отъ зараженія паразитами, заключенными въ трупахъ инфузорій, умершихъ отъ заразныхъ болѣзней.

Такимъ образомъ, существуетъ цѣлый рядъ фактовъ, объясняющихъ естественный иммунитетъ простѣйшихъ по отношенію къ патогеннымъ микробамъ.

Мы еще не знаемъ, существуетъ ли искусственный иммунитетъ у простѣйшихъ и можетъ ли онъ быть у нихъ вызванъ противъ заразныхъ болѣзней.

Наши свѣдѣнія полнѣе относительно сопротивленія одноклѣточныхъ дѣйствию растворимыхъ ядовъ. Последнее гораздо легче поддается изученію, чѣмъ иммунитетъ къ самимъ микробамъ.

Такъ какъ очень многія высшія животныя весьма чувствительны къ токсическому дѣйствию ядовъ бактеріальнаго происхожденія, то интересно было узнать, какъ относятся къ нимъ простѣйшія.

Съ этой цѣлью, Женгу ¹⁾ изучилъ вліяніе тетаническихъ и

¹⁾ Sur l'immunité naturelle des organismes monocellulaires contre les toxines, Annales de l'Institut Pasteur, т. XII, 1898, стр. 465.

дифтеритныхъ токсиновъ на рѣсничныхъ инфузорій. Ему не удалось отмѣтить никакого особеннаго дѣйствія этихъ токсиновъ на парамеціевъ. Они одинаково хорошо переносили такія же дозы дифтеритныхъ и тетаническихъ бульонныхъ культуръ, освобожденныхъ фильтрованіемъ отъ микробовъ, какъ и обыкновеннаго чистаго бульона. Женгу заключаетъ изъ этого, что парамеціи обладаютъ полной естественной невосприимчивостью къ обоимъ упомянутымъ ядамъ.

Но если имѣть въ виду, что эти яды только въ слабой степени дѣйствуютъ при обыкновенной температурѣ и что часто они безвредны для хладнокровныхъ животныхъ, то становится возможнымъ, что иммунитетъ инфузорій въ опытахъ Gengou могъ завистъ отъ комнатной температуры.

Въ виду этого, въ моей лабораторіи было испробовано дѣйствіе на парамеціевъ угринаго серума, такъ какъ онъ ядовитъ не только для теплокровныхъ, но и для хладнокровныхъ позвоночныхъ и для безпозвоночныхъ, и при томъ при низкихъ и среднихъ температурахъ.

Опыты эти показали, что угринный серумъ нисколько не ядовитѣ кровяной сыворотки другихъ животныхъ.

Бактеріальные яды безвредны не только для рѣсничныхъ инфузорій, но также и для множества другихъ одноклѣточныхъ организмовъ. Хорошо извѣстно, что микробные токсины, при свободномъ доступѣ воздуха, вскорѣ населяются цѣлою микробной флорой. Въ ней преобладаютъ бактеріи и дрожжи.

Я убѣдился ¹⁾ въ томъ, что онѣ не только свободно и нормально могутъ жить въ дифтеритномъ и тетаническомъ токсинѣ, но что онѣ болѣе или менѣе быстро разрушаютъ эти яды. Gengou также утверждаетъ, что дрожжи отлично живутъ въ этихъ бактеріальныхъ ядахъ.

Размноженіе микробовъ и разрушеніе токсиновъ происходятъ при различныхъ температурахъ — отъ 15 до 37°.

Но въ то время, какъ низшіе организмы нечувствительны къ бактеріальнымъ ядамъ, въ очень слабыхъ дозахъ убивающимъ чловѣка и крупныхъ животныхъ, многіе микробы обнаруживаютъ чрезвычайную чувствительность къ извѣстнымъ жидкостямъ животнаго происхожденія.

Одна изъ слѣдующихъ главъ будетъ посвящена болѣе подробному изложенію бактерицидныхъ свойствъ животныхъ жидкостей.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. XI, 1897, стр. 801.

Здѣсь же мы упомянемъ только нѣсколько фактовъ, касающихся иммунитета низшихъ организмовъ. Самымъ поразительнымъ примѣромъ бактерициднаго дѣйствія животной жидкости является дѣйствіе кровяной сыворотки крысы на сибире-язвенную палочку. Этотъ фактъ былъ открытъ Берингомъ въ 1888 году. Изъ него онъ вывелъ, что кровь крысы заключаетъ органическое основаніе, способное убить и растворить большое количество сибире-язвенныхъ палочекъ. Открытіе Беринга было подтверждено нѣсколькими наблюдателями, которые прибавили къ нему новый фактъ, а именно, что бактерія сибирской язвы легко приспособляется къ ядовитому дѣйствію серума крысы. Такъ, Савченко ¹⁾, въ работѣ, сдѣланной въ моей лабораторіи, показалъ, что, благодаря ряду послѣдовательныхъ переходовъ, можно культивировать сибирскую язву въ чистой сывороткѣ крысы. Здѣсь, слѣдовательно, выработалась настоящая пріобрѣтенная нечувствительность низшаго растенія къ ядовитому веществу животного происхожденія.

Позднѣ Данишъ ²⁾ провѣрилъ этотъ фактъ и прибавилъ къ нему нѣсколько новыхъ, съ цѣлью опредѣлить механизмъ приспособленія бактеридіи къ яду. Въ работѣ ²⁾, выполненной въ Пастеровскомъ Институтѣ, онъ показалъ, что сибире-язвенная палочка защищается отъ ядовитаго дѣйствія серума, окружаясь толстой оболочкой. Послѣдняя состоитъ изъ слизи, задерживающей ядъ крысей крови и дѣлающей его такимъ образомъ безвреднымъ. Та же слизь, но въ меньшей степени, образуется и въ обыкновенной бульонной сибире-язвенной культурѣ. Если немного жидкости такой культуры, освобожденной отъ бактеридій (фильтрованіемъ черезъ фарфоръ), прибавить къ крысьему серуму, то послѣдній становится менѣе бактерициднымъ, нежели въ смѣси съ обыкновеннымъ бульономъ.

Данишъ объясняетъ это присутствіемъ въ профильтрованной жидкости извѣстнаго количества слизи, выдѣленной бактеридіями и задерживающей часть яда крысей крови, нейтрализуя его.

Если, вмѣсто того, чтобы посѣять въ бульонъ обыкновенную бактеридію, чувствительную къ этому яду, мы посѣемъ предварительно пріученную къ серуму крысы сибире-язвенную палочку, то увидимъ, что жидкость такой профильтрованной культуры нейтрализуетъ большее количество яда. Данишъ заключаетъ изъ

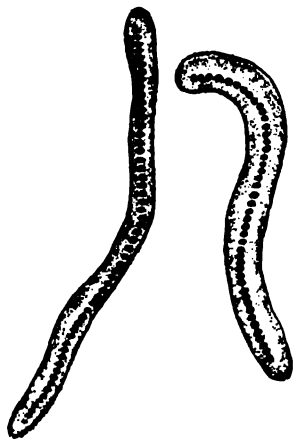
¹⁾ Ueber die Ursache der Immunitaet von Ratten gegen Milzbrand. Centralblatt für Klinische Medicin, 1888, № 38.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. XIV, стр. 641.

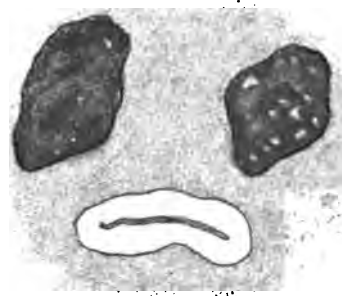
этого, что приученная бактерида приобрѣла свойство выдѣлять большее количество слизи, чѣмъ обыкновенная; вслѣдствіе этого въ профильтрованную жидкость и проходитъ большее количество этой защитительной слизи.

Уже нѣсколько разъ наблюдали образование прозрачной слизистой оболочки у сибире-язвенной палочки, когда она бываетъ вынуждена защищаться отъ различныхъ неблагоприятныхъ условій.

Такимъ образомъ оболочка очень сильно развита у сибире-язвенной бактерида въ крови ящерицы, животного весьма невосприимчиваго ¹⁾. Въ подобныхъ же условіяхъ, стрептококкъ тоже выдѣляетъ необыкновенно большую слизистую оболочку, хотя въ нормальныхъ условіяхъ онъ этого не дѣлаетъ. Морская свинка вообще очень нечувствительна къ стрептококку и сильно воздѣйствуетъ противъ него, но иногда эта чувствительность ослабѣваетъ. Борде ²⁾ показалъ, что при этомъ стрептококкъ, вынужденный побороть естественную невосприимчивость морской свинки, окружается такой толстой оболочкой, какую рѣдко встрѣтишь въ мірѣ микробовъ (фиг. 2).



Фиг. 2. Стрептококкъ, окруженный защитительной оболочкой.



Фиг. 3. Туберкулезный бациллъ, окруженный прозрачною оболочкой и заключенный въ гигантской клеткѣ Meriones.

Аналогичные факты наблюдаются въ случаяхъ защиты микробовъ противъ дѣйствія внутриклеточныхъ веществъ у животныхъ.

¹⁾ Мечниковъ. „Virchow's Archiv“, 1884, т. XCVII, стр. 310.

²⁾ Bordet. Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique, „Annales de l'Institut Pasteur“, т. XI, 1897, стр. 177, табл. V.

Примѣромъ можетъ служить туберкулезная палочка внутри гигантскихъ клѣтокъ грызуна *Meriones Shawii*. Подъ вліяніемъ вредныхъ для нея веществъ, заключенныхъ въ этихъ клѣткахъ, туберкулезная палочка (фиг. 3) окружаетъ себя прозрачной оболочкой, какъ мы видѣли у сибире-язвенной бациллы и у стрептококка. Но, такъ какъ дѣйствіе гигантской клѣтки все-таки не уменьшается, то туберкулезная палочка выдѣляетъ вторую оболочку (фиг. 4) и продолжаетъ окружаться цѣлымъ рядомъ (фиг. 5) оболочекъ. Она походитъ тогда на палмелевидную водоросль (фиг. 5), окруженную концентрическими оболочками, или на многія другія растительныя клѣтки, у которыхъ главнымъ средствомъ за-



Фиг. 4. Другой туберкулезный бациллъ, окруженный двумя оболочками.



Фиг. 5. Туберкулезный бациллъ, окруженный цѣлымъ рядомъ концентрическихъ слоевъ.

щиты противъ различныхъ вредныхъ вліяній служитъ выдѣленіе предохранительныхъ оболочекъ.

Недавно въ лабораторіи Бухнера, въ Мюнхенѣ, Троммелорфъ ¹⁾ выполнилъ рядъ опытовъ относительно приспособленія холернаго вибриона и тифозной палочки къ бактерициднымъ веществамъ крови кроликовъ. Онъ подтвердилъ данныя своихъ предшественниковъ и доказалъ разнообразными опытами, что обѣ вышеупомянутыя бактеріи дѣйствительно могутъ приспособиться къ кровяной сывороткѣ и къ дефибринированной крови кролика. При этомъ тифозная палочка приспособляется гораздо легче, чѣмъ холерный вибрионъ.

Иммунитетъ или приспособляемость одноклѣточныхъ организмовъ къ различнымъ токсинамъ представляетъ неоспоримую аналогію съ приспособленіемъ этихъ существъ къ минеральнымъ и органическимъ яламъ. Давно уже извѣстно, что одни и тѣ же

¹⁾ „Archiv für Hygiene“, т. XXXIX, 1900 г., стр. 31.

виды простѣйшихъ встрѣчаются какъ въ прѣсной, такъ и въ соленой водѣ, и что можно приучить инфузорій и амевъ къ такимъ количествамъ соли, которыя вначалѣ убивали ихъ. Эта приспособляемость приобретаетъ только при постепенномъ прибавленіи малаго количества соли; слишкомъ рѣзкая перемена была бы смертельна.

Такимъ путемъ Конъ ¹⁾ приучилъ прѣсноводныхъ *Euplotes* жить въ искусственной морской водѣ, содержащей 4% хлористаго натрія. Бальбіани ²⁾ говоритъ, что въ его опытахъ полупроцентный растворъ соли быстро убивалъ прѣсноводныхъ монадъ (*Monodidium incurvum* и *Chilomonas parameesium*). Но, когда имъ постепенно прибавляли маленькія дозы — 0,05 въ день, то онѣ вскорѣ приучались къ 1% раствору.

Въ покоющемся состояніи простѣйшія еще лучше выносятъ прибавленіе соли къ ихъ нормальной средѣ.

Вѣроятно, оболочка цисты мѣшаетъ проникновенію солянаго раствора. Если къ жидкости, въ которой находятся зациспированныя инфузоріи, прибавить немного анилиновой краски, то видно, что оболочка цисты сильно окрашивается, въ то время какъ тѣло самой инфузоріи остается безцвѣтнымъ. Поглотивъ большое количество красящаго вещества, оболочка насыщается имъ и не пропускаетъ краски внутрь.

Сравнивъ дѣйствіе на инфузоріи натріевыхъ, калийныхъ и литіевыхъ солей, Бальбіани (loc. cit., стр. 580) пришелъ къ тому выводу, что вредное вліяніе ихъ объясняется не одними осмотическими явленіями, но также и химическимъ дѣйствіемъ.

Бальбіани опирается на тотъ фактъ, что изотоническіе растворы этихъ трехъ солей дѣйствуютъ различно на инфузоріи одного вида и одинаковаго происхожденія. Калийныя и литіевыя соли дѣйствуютъ гораздо сильнѣе натріевыхъ.

Тѣмъ не менѣе простѣйшія могутъ постепенно такъ же хорошо приспособиться къ вредному дѣйствію физическихъ, какъ и химическихъ причинъ.

Такъ, можно приучить инфузоріи и корненожекъ къ высокимъ температурамъ, къ рѣзкому свѣту и т. д. Съ другою стороны, ихъ можно также приучить къ токсическому дѣйствію настоящихъ

¹⁾ „Entwicklungsgeschichte der microscopischen Algen und Pilze“, „Nova Acta Academiae“ Caes. L. Carolina, 1854.

²⁾ Action des sels sur les Infusoires, „Archives d'anatomie microscopique“, т. II, 1898, стр. 595.

ядовъ. Девенпортъ и Нилъ (Neal) ¹⁾ показали, что стенторъ, продержанный въ теченіе двухъ дней въ растворѣ сулемы (0,00005 %), приобретаетъ невосприимчивость къ четырежды смертельной дозѣ этого яда для особей, выращенныхъ въ чистой водѣ. То же правило наблюдалось относительно ядовитаго дѣйствія хинина.

Въ обоихъ этихъ случаяхъ не можетъ быть рѣчи о подборѣ инфузоріи, естественно невосприимчивыхъ къ сулемѣ или хинину. Иммуитетъ здѣсь дѣйствительно приобретенъ, вслѣдствіе прямого и постепеннаго химическаго вліянія на протоплазму стенторовъ. Приспособившись — они всѣ переносятъ дозы смертельныя для неприспособленныхъ своихъ свидѣтелей.

Растительные микробы, которыхъ гораздо легче разводить, чѣмъ простѣйшихъ, обнаруживаютъ на каждомъ шагѣ характерную приспособляемость. Первые систематическія изслѣдованія въ этомъ направленіи были сдѣланы Косяковымъ ²⁾ въ лабораторіи Дюкло. Онъ изучилъ антисептическое дѣйствіе бургъ, борной кислоты и сулемы на сибиреязвенную палочку и на нѣкоторыхъ другихъ бактерій (*Bacillus subtilis*, *Tyrotrix scaber* и *tenius*) и пришелъ къ тому выводу, что постепенно можно приучить всѣхъ этихъ микробовъ къ дозамъ, несомнѣнно смертельнымъ для тѣхъ же неприспособленныхъ видовъ. *Tyrotrix tenius* выноситъ вдвое большія дозы сулемы, будучи приспособленнымъ, чѣмъ раньше. Обыкновенная сибиреязвенная палочка не развивается, когда среда заключаетъ болѣе 0,005 % борной кислоты; будучи постепенно приученою, она выноситъ 0,007 того же антисептическаго вещества.

Впослѣдствіи аналогичные факты были констатированы и другими наблюдателями, такъ что въ настоящее время легко приобретаемая приспособляемость микробовъ къ ядамъ признана общимъ правиломъ.

Для того, чтобы выяснитъ механизмъ этой приспособляемости, Данишъ (loc. cit.) изучалъ дѣйствіе мышьяковистой кислоты на сибиреязвенныхъ палочекъ. Онъ доказалъ, что этотъ бактерій приучается расти въ бульонѣ, заключающемъ такую дозу мышьяковистой кислоты, которая вначалѣ мѣшаетъ всякому развитію. Во время процесса приспособленія, достигающагося путемъ ряда

¹⁾ On the acclimatisation of organisms to poisonous chemical substances. „Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen“, т. II, 1896, стр. 564.

²⁾ Косяковъ. Sur l'accoutumance aux antiseptiques. „Annales de l'Institut Pasteur“, т. I, 1887.

переходовъ въ средахъ съ возрастающимъ количествомъ мышьяковистой кислоты, сибиреязвенная палочка выдѣляетъ слизистый футляръ, защищающій чувствительныя части ея. Мы имѣемъ здѣсь, слѣдовательно, совершенно сходное явленіе съ тѣмъ, которое тотъ же наблюдатель видѣлъ у бактеридіи при приспособленіи ея къ серуму крысы. Аналогія эта распространяется даже на выдѣленіе предохраняющаго вещества въ культурную жидкость.

Когда сѣютъ обыкновенную, непріученную палочку въ мышьяковистый бульонъ, къ которому прибавили жидкость, происходящую изъ культуры пріученной сибиреязвенной бациллы, то получается замѣтный ростъ. Когда, наоборотъ, дѣлаютъ такой же посѣвъ въ мышьяковистый бульонъ, но къ которому была прибавлена фильтрованная жидкость изъ непріученной культуры, бактеридія развивается гораздо хуже.

Разница объясняется присутствіемъ извѣстнаго количества слизистаго вещества въ жидкости, гдѣ росла пріученная бактеридія. Это вещество задерживаетъ мышьякъ и мѣшаетъ ему дѣйствовать на протоплазму микробовъ.

Дрожди также очень легко приспособляются къ антисептическимъ веществамъ. Это свойство ихъ привело даже къ практическому примѣненію. Какъ извѣстно, маленькія дозы фтористоводородной кислоты мѣшаютъ развитію пивныхъ дрождей.

Эффонъ ¹⁾ пріучилъ ихъ жить въ средѣ, заключающей такое количество фтористоводородной кислоты, которое вполне антисептично для тѣхъ же непріученныхъ растений. При этихъ условіяхъ, пріученныя клѣтки возбуждаются и выдѣляютъ большее количество алкоголя.

Пріучаясь къ антисептическимъ дозамъ (300 милл. грам. фтористоводородной кислоты на 100 к. с. пивного сусла), пивныя дрожди такимъ образомъ пріобрѣтаютъ родъ иммунитета, котораго не имѣли раньше. Это новое свойство можетъ передаваться по наследственности слѣдующимъ поколѣніямъ, развившимся въ простомъ пивномъ суслѣ, безъ примѣси фтористоводородной кислоты. Дѣйствіе этого вещества, возбуждающее усиленное броженіе, независимо отъ кислой реакціи Н Fl., такъ какъ другія, не антисептичныя кислоты, какъ, напр., виннокаменная кислота, не вызываютъ его.

Иммунитетъ, пріобрѣтенный къ фтористоводородной кислотѣ, строго специфиченъ. Дрожди, пріученныя къ этому веществу, становятся даже чувствительнѣе къ другимъ ядамъ.

¹⁾ „Moniteur scientifique du D-r Quesneville“, 1890, 1891, 1892, 1894.

Дюкло ¹⁾ уже подчеркнулъ отношеніе между антисептическими и питательными веществами. Столь сильно створаживающій протоплазму — формалдегидъ — можетъ въ то же время служить питательнымъ веществомъ для микробовъ. Пере ²⁾ показалъ, что *Tyothrix tenuis* приспособляется къ дѣйствию этого алдегида и утилизируетъ его для своего питанія. Здѣсь происходитъ нѣчто аналогичное съ тѣмъ, что мы видѣли относительно перевариванія простѣйшими паразитами.

Въ микробиологій теперъ всѣмъ извѣстно, что бактеріи и дрожжи, которыя сначала не употребляли извѣстныхъ вещества, затѣмъ приучаются къ нимъ и начинаютъ питаться ими.

Динеръ напечаталъ подробную работу о приспособленіи дрожжей къ галактозѣ. Обыкновенно дрожжи пренебрегаютъ этимъ сахаромъ и заставляютъ бродить глюкозу; но ихъ легко приспособить и къ галактозѣ, которую онѣ тогда поглощаютъ и превращаютъ въ алкоголь и углекислоту ³⁾.

Простѣйшихъ можно постепенно приучить не только къ ядамъ, но и къ физическимъ условіямъ. Такимъ образомъ, Деллинджеру удалось поднять температуру воды, въ которой развивались жгутиковые инфузоріи съ 15,5° на 23°, не убивши ихъ. Продолживъ свои опыты въ теченіе нѣсколькихъ мѣсяцевъ, онъ даже добился того, что онѣ жили при 70°. По мнѣнію Девенпорта ⁴⁾ и многихъ другихъ наблюдателей, это сопротивленіе высокой температурѣ зависитъ отъ уменьшенія количества воды въ протоплазмѣ. Такъ, Деллинджеръ наблюдалъ, что у его инфузоріи, приученныхъ къ горячей водѣ, вакуоли постепенно уменьшались и даже совершенно исчезали.

Приспособляемость, слѣдовательно, есть очень общераспространенное свойство въ мірѣ одноклѣточныхъ. Она связана съ внутриклѣточнымъ пищевареніемъ твердыхъ веществъ и съ поглощеніемъ и переработкой растворимыхъ.

Эти явленія химическаго порядка тѣсно связаны съ чувствительностью микроорганизмовъ, составляющей одно изъ основныхъ свойствъ живыхъ существъ.

Одни простѣйшія, нечувствительныя къ паразитамъ, защищаются отъ нихъ бѣгствомъ или же съѣдаютъ и перевариваютъ

¹⁾ *Traité de Microbiologie*, т. I, 1898, стр. 238.

²⁾ *„Annales de l'Institut Pasteur“*, т. X, 1896, стр. 417.

³⁾ *Ibid.* т. XIV, 1900, стр. 139.

⁴⁾ Davenport a. Castle. *„Archiv für Entwicklungsmechanik“*, 1896, т. II, стр. 227.

ихъ; другія пріобрѣтають иммунитетъ къ токсинамъ или къ неорганическимъ ядамъ, поглощаютъ ихъ, задерживаютъ и видоизмѣняютъ.

Во всѣхъ этихъ примѣрахъ иммунитета происходитъ, слѣдовательно, реакція живыхъ частей организма, которая есть ничто иное, какъ слѣдствіе чувствительности протоплазмы.

Прежде чѣмъ инфузорія удалится отъ трупа себѣ подобныхъ; прежде чѣмъ она схватитъ паразита или выдѣлитъ вокругъ своей добычи пищеварительный сокъ; прежде чѣмъ бактерія окружитъ себя предохранительной слизистой оболочкой и т. д. — необходимо, чтобы эти одноклѣточные организмы ощутили нѣчто, что вызвало бы вышеизложенныя реакціи.

Мы обязаны знаменитому ботанику Пфефферу самыми существенными изслѣдованіями этой чувствительности у одноклѣточныхъ. Его наблюденія привели къ тому общему выводу, что это свойство подчинено психо-физическому закону Вебера-Фехнера. Наблюдая движенія бактерій подъ вліяніемъ возрастающихъ возбужденій, Пфефферъ установилъ, что сообразно этому закону, въ то время, какъ возбужденіе растеть въ геометрической прогрессіи, чувствительность растеть въ ариѳметической, т. е., что реакція пропорціональна логариѳму возбужденія. Для того, чтобы подвижная бактерія (*Bacterium termo*), культивированная въ пептонной средѣ, восприняла перемѣну этой среды, надо впятеро сконцентрировать послѣднюю. Болѣе слабыя растворы, напр. втрое или вчетверо сильнѣе первоначальнаго, вовсе не замѣчаются бактеріями; слѣдовательно, эти различія слишкомъ слабы для ихъ химіотаксичной чувствительности.

Различныя реакціи, обнаруживаемыя при иммунитетѣ одноклѣточныхъ и подчиненныя чувствительности ихъ протоплазмы, безспорно относятся, слѣдовательно, къ разряду чисто клѣточныхъ явленій.

Глава II.

Нѣкоторыя свѣдѣнія относительно невосприимчивости многоклеточныхъ растений.

Заразныя болѣзни растений. — Пласмодіи миксомицетъ и ихъ химіотаксія. — Приученіе пласмодіевъ къ ядамъ. — Патогенное дѣйствіе склеротиніи на явнобрачныхъ. — Зарубцевываніе у растений. — Защита растений противъ бактерій. — Чувствительность растительныхъ клетокъ къ осмотическому давленію. — Приспособленіе растений къ послѣдному. — Зависимость химическихъ явленій отъ чувствительности растительныхъ клетокъ. — Законъ Вебера-Фехнера.

Глава эта — о невосприимчивости въ растительномъ царствѣ — по многимъ причинамъ, не можетъ быть полной.

Когда еще бродили впотъмахъ относительно причинъ болѣзней человѣка и высшихъ животныхъ, патологія растений была уже подробно изучена и этиологія множества ихъ болѣзней прочно установлена. Но въ ботаникѣ, несмотря на это, вопросъ о невосприимчивости оставался на заднемъ планѣ, такъ что мы не имѣемъ о немъ никакихъ специальныхъ работъ.

Только мимоходомъ былъ затронутъ вопросъ о невосприимчивости нѣкоторыхъ растений къ заразнымъ или къ ядовитымъ для нихъ началамъ. Поэтому, чтобы представить читателю сводъ вопроса о невосприимчивости въ растительномъ царствѣ, пришлось бы сдѣлать специальное изслѣдованіе въ этомъ направленіи, или же привести подробное изложеніе всей ботанической литературы.

Не будучи въ состояніи выполнить такую задачу, намъ придется ограничиться нѣкоторыми свѣдѣніями, заимствованными у ботаниковъ и способными освѣтить нѣкоторыя стороны общей задачи, интересующей насъ.

Очень многія растенія подвержены заразнымъ болѣзнямъ, вызваннымъ низшими организмами. Между послѣдними грибы загни-

мають первое мѣсто. Въ то время, какъ въ животномъ царствѣ большинство инфекцій производится бактеріями, у растений болѣзни только въ рѣдкихъ случаяхъ зависятъ отъ этой причины, которая играетъ у нихъ второстепенную роль. Это различіе зависитъ главнымъ образомъ отъ химическаго состава жидкостей у представителей обоихъ царствъ. Клѣточный сокъ растений обыкновенно имѣетъ кислую реакцію. А мы знаемъ, что при этихъ условіяхъ развиваются гораздо лучше грибы, чѣмъ бактеріи.

Различные способы защиты противъ заразныхъ болѣзней, описанные нами у одноклѣточныхъ, встрѣчаются также и у многокѣточныхъ растений. Но у большинства послѣднихъ клѣтки неподвижны, благодаря сильно развитой оболочкѣ; только у нѣкоторыхъ низшихъ растений не имѣется ея и потому они подвижны. Такъ, у миксомицетъ существуетъ амебоидная стадія и большіе плазмодіи, выдвигающіе протоплазмическіе отростки и двигающіеся на подобіе корненожекъ и споровиковъ.

Заразныя болѣзни должны быть очень рѣдки у миксомицетъ: до сихъ поръ, по крайней мѣрѣ, о нихъ никѣмъ не было упомянуто. Очень вѣроятно, что плазмодіи отдѣляются отъ паразитовъ такъ же, какъ и простѣйшія, т. е. выбрасываютъ ихъ или перевариваютъ. Пищевареніе ихъ совершается въ явно кислой средѣ, благодаря растворимому ферменту, принимаемому Крукенбергомъ ¹⁾ за извѣстнаго рода пепсинъ. Я не стану болѣе распространяться на этотъ счетъ, такъ какъ этотъ вопросъ уже изложенъ въ моей „Сравнительной патологій воспаленія.“

Челаковскій ²⁾ показалъ, что миксомицеты могутъ поглощать живые организмы. Онъ видѣлъ, что споры различныхъ грибовъ могутъ даже проростать внутри плазмодіевъ.

Въ то время, какъ наши выводы о сопротивленіи плазмодіевъ по отношенію къ микробамъ основаны только на аналогіяхъ и гипотезахъ, свѣдѣнія объ ихъ иммунитетѣ противъ жидкихъ веществъ опираются на хорошо установленные опыты. Мы обязаны Сталю ³⁾ первыми данными о способѣ сопротивленія плазмодіевъ противъ ядовъ. Плазмодіи пользуются своей амебоидной подвижностью, чтобы избѣгать соприкосновенія съ растворами солей, кислотъ или съ сильно концентрированнымъ и потому вреднымъ для нихъ сахарнымъ растворомъ. Они обнаруживаютъ

¹⁾ Untersuchungen a. d. physiolog. Institute in Heidelberg, 1878. т. II, стр. 273.

²⁾ „Flora“, 1892, т. LXXVI, стр. 247.

³⁾ „Botanische Zeitung“, 1884, стр. 163.

такимъ образомъ отрицательную химіотаксію, подобную той, которая такъ часто наблюдается у одноклѣточныхъ существъ. У миксомицетъ, слѣдовательно, существуетъ естественный иммунитетъ, обусловленный ихъ подвижностью. Но у нихъ наблюдается также родъ искусственной невоспріимчивости, хорошо описанный Сталемъ.

Привожу выписку изъ его работы, столь важной съ общей точки зрѣнія. „Когда замѣняютъ воду въ сосудѣ 1% или 2% растворомъ глюкозы, то это вызываетъ или смерть пласмодіевъ, если дѣйствіе было слишкомъ быстро, или только ихъ удаленіе изъ жидкости. Даже 1/2, или 1/4% растворы сначала избѣгаются пласмодіями и могутъ убить ихъ при слишкомъ внезапномъ дѣйствіи.

Пласмодіи обыкновенно сначала отползаютъ въ отдаленныя части субстрата отъ новаго раствора, но, черезъ нѣкоторое время, часто черезъ нѣсколько дней, возвращаются къ нему. Въ концѣ-концовъ они погружаются въ растворъ глюкозы развѣ только съ немного большею сдержанностью, чѣмъ въ обычный для нихъ настой дубовой коры.

Миксомицеты, слѣдовательно, медленно, но все же приспособляются къ болѣе концентрированному раствору. Они при этомъ, вѣроятно, теряютъ нѣкоторое количество своей влаги.

Мнѣ удалось наблюдать приспособленіе миксомицетъ даже къ болѣе сильной (2%) концентраціи.

Пласмодіи, пріучившіяся черезъ нѣсколько дней къ 2% раствору глюкозы, въ которомъ онъ уже опустилъ многочисленныя отростки, сильно пострадавъ отъ внезапной замѣны сахарнаго раствора чистой водой. Оставшіяся живыми части его удалились на большое разстояніе отъ уровня жидкости и вернулись въ нее только черезъ два дня. Послѣ новой перемѣны жидкости, пласмодіи опять сначала удалялись и только позднѣе снова приближались. Всегда проходитъ нѣкоторое время прежде, чѣмъ пласмодіи привыкнутъ къ перемѣнѣ концентраціи. Тотъ же результатъ получается, если замѣнить 2% растворъ не чистой водой, а 1/2% или 1/4% растворомъ (стр. 166)⁴.

Въ своихъ лекціяхъ о бактеріяхъ ¹⁾ де-Барри объяснилъ эти факты пріобрѣтеннаго пласмодіями иммунитета приспособленіемъ ихъ къ растворамъ, которыхъ они сначала тщательно избѣгали. Онъ предположилъ возможность подобнаго же пріученія къ твердымъ веществамъ, поглощаемымъ миксомицетами.

Такъ какъ эти явленія пріобрѣтенной невоспріимчивости у

¹⁾ Vorlesungen über Bacterien. Изданіе 1-е 1884.

столь первобытныхъ и простыхъ организмовъ представляются очень существенными въ вопросѣ иммунитета вообще, то я счелъ нужнымъ лично познакомиться съ ними. Мнѣ легко удалось приучить плазмодіи *Physarum* къ такимъ растворамъ мышьяковистой кислоты, которые сначала ихъ рѣзко отталкивали. Это приспособленіе проявляется движеніями плазмодія и переходомъ отрицательной хемотаксис (отталкиванія) въ положительную (притяженіе).

При современномъ положеніи нашихъ знаній мы не можемъ точно опредѣлить измѣненій, происходящихъ въ плазмодіяхъ во время ихъ приспособленія.

Сталь предполагаетъ, что эта приспособляемость зависитъ „отъ внутреннихъ свойствъ плазмодія“ (вѣроятно, отъ содержанія большаго или меньшаго количества воды); и что она сводится „не къ простымъ, легко объяснимымъ явленіямъ, но къ весьма сложной возбудимости“.

Очевидно, что въ вышеупомянутомъ случаѣ приобретеннаго иммунитета мы имѣли дѣло не съ физическими или химическими измѣненіями растворовъ, но исключительно съ явленіями реакціи со стороны живого плазмодія.

Послѣ періода дѣятельности, во время которой миксомицеты подвижны, питаются, перевариваютъ и отбрасываютъ пищевые остатки, какъ низшія животныя, наступаетъ покоящееся состояніе, когда они обращаются въ неподвижныя спорангіи, наполненные массою круглыхъ споръ. Плазмодіи обнаруживаютъ совершенно новыя свойства передъ своимъ переходомъ изъ животнаго въ настоящее растительное состояніе. Они не принимаютъ никакой пищи и не поглощаютъ постороннихъ тѣлъ; они избѣгаютъ привлекавшей ихъ прежде влаги и не боятся свѣта.

Созрѣвши, миксомицеты представляются настоящими растеніями и ведутъ вполне пассивный образъ жизни до появленія новаго поколѣнія. Большинство растеній соответствуетъ именно этому пассивному состоянію миксомицетъ.

Но, между тѣмъ какъ у послѣднихъ оно непродолжительно, у большинства растеній оно постоянно. И вотъ тутъ-то имъ приходится бороться всѣми своими силами противъ нападенія паразитовъ. Какъ было сказано выше, ихъ средства защиты намъ еще мало извѣстны и до сихъ поръ лучшимъ изслѣдованіемъ по этой части остается сдѣланное де-Барри ¹⁾ надъ *Sclerotinia Libertiana* (или *Peziza sclerotiorum*).

¹⁾ „Botanische Zeitung“, 1866.

Этотъ грибокъ изъ группы миксомицетовъ поражаетъ большое количество растеній и часто причиняетъ большія опустошенія между полевыми и садовыми растеніями, какъ рѣпакъ, ленъ, петунья, георгины и т. д. Мицелій склеротиніи развивается въ стебляхъ травянистыхъ растеній и производитъ внутри ихъ устойчивыя формы — склероціи; онѣ имѣютъ видъ черныхъ шариковъ, похожихъ на мышинныя испражненія.

Споры склеротиніи прорастаютъ и образуютъ мицелии на поверхности растеній. Чтобы проникнуть сквозь клѣточную оболочку, нити этого мицелія должны разрушить ее. Они дѣлаютъ это, выдѣляя жидкость, заключающую пищеварительный ферментъ и необходимую для его дѣйствія щавелевую кислоту.

Де-Бари нашелъ этотъ родъ „токсина“ въ настоѣ мицелія склеротиніи. Сокъ этотъ очень дѣятеленъ по отношенію тканей многихъ растеній (моркови, земляной груши, цикорія и т. д.). Подъ его вліяніемъ протоплазма клѣтокъ стягивается, происходитъ настоящій плазмолизъ; клѣточная оболочка разбухаетъ и ея средніе пласты растворяются. Клѣтки распадаются и ткани мякнутъ вслѣдствіе этого пищеварительнаго дѣйствія. При согрѣваніи сока до 52°, онъ теряетъ всю свою пищеварительную способность по отношенію къ клѣточной оболочкѣ, но можетъ еще вызвать плазмолизъ.

Это дѣйствіе высокой температуры подтверждаетъ мнѣніе, по которому соки склеротиніи заключаютъ растворимый ферментъ. Исслѣдованія и выводы де-Бари были подтверждены и дополнены опытами Лорана (Laurent) ¹⁾.

Sclerotinia Libertiana главнымъ образомъ паразитируетъ на молодыхъ растеніяхъ, это общезвѣстный фактъ; если можно такъ выразиться, болѣзнь, вызываемая этимъ грибомъ, можетъ считаться подобно скарлатинѣ—„дѣтской“. Де-Бари (De Bary) предполагалъ, что невосприимчивость взрослыхъ растеній зависитъ отъ большаго сопротивленія ихъ клѣточной оболочки по отношенію къ пищеварительному дѣйствію жидкости, выдѣляемой нитями мицелія. Непосредственный опытъ подтвердилъ справедливость этого предположенія. Такъ, въ то время какъ сокъ, добытый изъ склеротиніи, легко перевариваетъ ткани молодыхъ растеній, онъ не дѣйствуетъ вовсе на ткани взрослыхъ.

Въ этой болѣзни мы имѣемъ дѣло съ борьбою между двумя растеніями. Паразитъ выдѣляетъ ядовитыя и переваривающіе соки,

¹⁾ „Annales de l'Institut Pasteur“, 1899, т. XIII, стр. 44.

которыми онъ дѣйствуетъ на растеніе питающее его. Последнее защищается выдѣленіемъ оболочекъ, способныхъ сопротивляться дѣйствію выдѣленій грибка. Борьба эта, ведущаяся съ помощью химическихъ веществъ, обязана дѣятельности живыхъ клѣтокъ обоихъ борющихся растеній и основана на чувствительности ихъ протоплазмы.

Приведенный примѣръ можетъ служить образцомъ при изученіи явленій иммунитета въ растительномъ царствѣ.

Прежде всего растенію приходится мѣшать паразиту проникнуть во внутреннія свои части; это достигается выдѣленіемъ возможно болѣе упорныхъ оболочекъ. И въ самомъ дѣлѣ, мы видимъ, что при малѣйшемъ пораненіи большинство растеній реагируетъ обильнымъ размноженіемъ клѣтокъ и одревенѣніемъ периферическихъ частей. Оболочки послѣднихъ утолщаются, клѣтчатка обращается въ пробковину, и такимъ образомъ возникаетъ корковый слой, мало проницаемый для жидкостей и газовъ. Растеніе реагируетъ одревенѣніемъ противъ грубыхъ поврежденій, разрывовъ, ожоговъ и гниенія, вызваннаго микробами.

Массаръ (Massart) ¹⁾ въ очень интересной статьѣ, соединилъ современныя данныя относительно процессовъ зарубцеванія у растеній и показалъ, что они очень разнообразны. Многіе пораненныя листья не реагируютъ вовсе зарубцеваніемъ. Очень многія водяныя и болотныя растенія слабо реагируютъ. Ихъ ткани бурѣютъ и отмираютъ безъ образованія рубца; это объясняется легкостью, съ которой замѣняются утраченныя части. Но когда у тѣхъ же растеній поранены части, имѣющія существенное значеніе для цѣлости особи, или когда повреждены органы, необходимыя для зимовки, то, наоборотъ, происходитъ очень быстрое зарубцеваніе раны.

Старыя и взрослые ткани обыкновенно реагируютъ иначе, чѣмъ молодыя. Въ то время, какъ молодые листья *Cirsia* (приведенный Массаромъ примѣръ) очень быстро реагируютъ противъ травмы, образуя настоящій рубецъ, заживляющій рану, взрослые листья образуютъ непосредственно возлѣ раны всего только одинъ слой древесины.

Внутренній механизмъ зарубцеванія еще недостаточно выясненъ; но очевидно, что въ концѣ-концовъ онъ зависитъ отъ чувствительности живыхъ растительныхъ клѣтокъ.

Многія растенія, такъ сказать, накладываютъ перевязку на свои раны; достигается это выдѣленіемъ соковъ, твердѣющихъ на воз-

¹⁾ La cicatrisation chez les plantes. Bruxelles, 1897.

духѣ. Эти соки то (какъ млечные) предсуществуютъ въ растеніи въ видѣ запаса, то образуются только вслѣдствіе пораненія. Въ послѣднемъ случаѣ, смолы и клен, служащіе для прикрытія ранъ и для защиты живыхъ частей, обозначаются какъ „рубцовыя выдѣленія“.

По мнѣнію, высказанному впервые Де-Врисомъ, эти твердѣющіе на воздухѣ соки весьма полезны, какъ естественный перевязочный матеріалъ и также какъ предохраненіе противъ нападенія растеній и животныхъ. И дѣйствительно, многія изъ этихъ выдѣленій заключаютъ всѣми признанныя антисептическія и токсичныя эссенціи¹⁾.

Одеревенѣніе, зарубцеваніе, выдѣленіе соковъ, покрывающихъ раны — все это легко понятныя и могущественныя средства защиты у растеній противъ всякаго рода вредныхъ, болѣзнетворныхъ вліяній. Но растенія располагаютъ не одними этими средствами. Живые элементы ихъ обыкновенно выдѣляютъ клѣточный сокъ кислой реакціи, и это свойство играетъ значительную роль въ защитѣ ихъ противъ патогенныхъ агентовъ.

Лоранъ²⁾ изучалъ эту сторону вопроса невосприимчивости растеній по отношенію къ гніенію, производимому бактеріями. По его мнѣнію, одна разновидность колибацилла нападаетъ на картофель при помощи своихъ выдѣленій, подобно тому, какъ было выше описано относительно склеротиніи. Бацилла этотъ также выдѣляетъ растворимый ферментъ, переваривающій клѣточную оболочку картофельнаго клубня и въ то же время выдѣляетъ щелочной сокъ, необходимый для этого перевариванія. Нагрѣваніе до 62° уничтожаетъ растворимый ферментъ, такъ что нагрѣтая жидкость больше не перевариваетъ срединныхъ пластинокъ и перегородокъ клѣточной оболочки. Но, несмотря на эту температуру, жидкость сохраняетъ еще одно или даже нѣсколько веществъ, вызывающихъ сокращеніе и за тѣмъ смерть протоплазмы.

Погружая ломтики клубня картофеля, очень невосприимчиваго къ бактеріальному гніенію, въ жидкость, выдѣленную изъ колибацилла и прививая картофелю этотъ микробъ, Лоранъ всегда наблюдалъ глубокое измѣненіе его клѣтокъ.

Щелочныя выдѣленія вышеупомянутаго микроба нейтрализуются кислымъ сокомъ картофеля. По мнѣнію Лорана, нѣкоторые

¹⁾ V. Frank. „Die Krankheiten der Pflanzen“, 2 изд., т. I, 1895, стр. 43.

²⁾ Recherches expérimentales sur les maladies des plantes. „Annales de l'Institut Pasteur“, т. XIII, 1899, стр. 1.

виды клубневыхъ растений невоспріимчивы къ бактеріальному гніенію, именно благодаря выдѣленію достаточно кислаго клѣточного сока.

Такимъ образомъ удалось искусственно иммунизировать наиболѣе чувствительныя разновидности картофеля противъ бактеріальнаго гніенія. Для этого ихъ погружали только на нѣсколько часовъ въ растворы разныхъ органическихъ кислотъ. Наоборотъ, когда Лоранъ подвергалъ вліянію щелочныхъ растворовъ разновидности картофеля съ очень стойкой естественной невоспріимчивостью, онѣ становились весьма чувствительными къ его микробу.

Слѣдовательно, борьба между картофелемъ и колибацилломъ сводится къ химическому дѣйствию щелочныхъ выдѣлений микроба и кислыхъ — картофеля. По мнѣнію Лорана, этотъ фактъ выясняетъ вліяніе извѣстныхъ удобреній на чувствительность или невоспріимчивость картофеля и многихъ другихъ растений къ инфекціоннымъ болѣзнямъ.

Извѣстно, что прибавленіе фосфатовъ къ почвѣ усиливаетъ невоспріимчивость нѣкоторыхъ культурныхъ растений. Эти вещества жадно поглощаются корнями и образуютъ кислыя соли, растворяющіяся въ клѣточномъ сокѣ. Наоборотъ, азотистыя, калиевыя и известковыя удобрения уменьшаютъ сопротивляемость тѣхъ же растений, вѣроятно вслѣдствіе уменьшенія кислотности ихъ клѣточного сока.

Но одни и тѣ же удобрения могутъ дѣйствовать различно на разные растения. Такъ, фосфаты, усиливающіе невоспріимчивость картофеля къ бактеріальному гніенію, дѣлаютъ, наоборотъ, земляную грушу болѣе чувствительной къ нападению склеротиніи.

Лоранъ объясняетъ этотъ фактъ разницей среды, благоприятной для дѣятельности растворимыхъ ферментовъ обоихъ паразитовъ.

Ферментъ бациллы перевариваетъ клѣточную оболочку въ щелочной или слабо кислой средѣ: слѣдовательно, усиленіе кислотности, получаемой отъ поглощенія фосфатовъ, мѣшаетъ этому перевариванію и такимъ образомъ помогаетъ картофелю въ его борьбѣ.

Наоборотъ, ферментъ склеротиніи, какъ вытекаетъ изъ изслѣдованій де-Барри, перевариваетъ клѣтчатку въ рѣзко кислой средѣ. Поэтому здѣсь усиленная кислотность, вызванная удобрениемъ фосфатами, помогаетъ паразиту противъ земляной груши.

Кислотность клѣточного сока не только нейтрализуетъ микробные продукты, но, помимо того, она еще вредна для большин-

ства бактерій, развивающихся только въ нейтральныхъ и щелочныхъ средахъ. Вотъ почему бактеріальныя болѣзни гораздо болѣе рѣдки у растеній, чѣмъ у животныхъ.

Выдѣленіе клѣточныхъ соковъ у растеній, слѣдовательно, играетъ очень существенную роль какъ средство защиты. Поэтому въ высшей степени важно, насколько возможно, проникнуть вглубь этого механизма.

Растительныя клѣтки вообще очень чувствительны къ различнымъ вліяніямъ и весьма тонко различаютъ окружающія ихъ измѣненія. Онѣ также чувствительны къ физическимъ свойствамъ, какъ и къ химическому составу среды, въ которой живутъ.

Растительныя клѣтки съ точностью ощущаютъ осмотическое давленіе омывающей ихъ жидкости; онѣ реагируютъ на растворы, увеличивая или уменьшая собственное внутрикѣточное давленіе. Въ очень тщательной работѣ Ванъ-Рисселбергъ¹⁾ дѣйствительно показалъ, что въ растительныхъ клѣткахъ, помѣщенныхъ (особенно эпидермическія клѣтки нѣкоторыхъ традесканцій) въ болѣе концентрированный растворъ, чѣмъ тотъ, къ которому онѣ привыкли, внутрикѣточное давленіе увеличивается; въ обратномъ случаѣ — давленіе это уменьшается.

Эти измѣненія осмотическаго давленія обязаны видоизмѣненію концентраціи клѣточного сока; а послѣднее само зависитъ отъ химическихъ превращеній. Такъ, когда клѣтка омывается слишкомъ концентрированнымъ растворомъ, то она производитъ щавелевую кислоту, растворяющуюся въ клѣточномъ сокѣ. Благодаря малой величинѣ своей молекулы, кислота эта очень осмотична.

Съ цѣлью подтвердить этотъ результатъ точными фактами, Ванъ-Рисселбергъ изучилъ кислоты клѣточного сока традесканціи. Въ нормальномъ сокѣ онъ постоянно находилъ яблочную кислоту и только въ рѣдкихъ случаяхъ — слѣды щавелевой.

Затѣмъ онъ опредѣлилъ кислоты листьевъ того же растенія, погруженныхъ на нѣсколько дней въ довольно густой растворъ тростниковаго сахара. Во всѣхъ анализахъ онъ находилъ легко опредѣляемое количество щавелевой кислоты. Это доказываетъ, что растеніе, приспособляющееся къ болѣе густой средѣ, дѣйствительно образуетъ щавелевую кислоту для усиленія своего внутрикѣточного давленія.

¹⁾ Réaction osmotique des cellules végétales. Работа, награжденная Королевской Академіей. Брюссель, 1899 г.

Происхожденіе этой кислоты не было достаточно точно выяснено, но Ванъ-Рисселбергъ предполагаетъ, что она образуется насчетъ глюкозы.

По изслѣдованіямъ Гисслера, щавелевая кислота локализуется главнымъ образомъ въ эпидермисѣ и вообще въ периферическихъ тканяхъ растений; поэтому очень вѣроятно, что она играетъ роль въ защитѣ противъ разныхъ вредныхъ вліяній.

Ботаники предполагаютъ, что присутствіе большого количества этой кислоты въ растеніи мѣшаетъ нападенію травоядныхъ животныхъ, какъ улитокъ и травяныхъ вшей. Щавелевая кислота, кромѣ того, поддерживасть влагу въ поверхностныхъ клѣткахъ; но очень вѣроятно, что она играетъ также значительную роль въ иммунитетѣ растеній противъ бактеріальныхъ болѣзней.

Растительная протоплазма, способная усиливать производство кислотъ для увеличенія осмотического давленія, можетъ также, по мѣрѣ надобности, уменьшать производство ихъ.

При перенесеніи клѣтокъ традесканціи изъ густого раствора въ гораздо болѣе жидкій, часто наблюдаютъ въ клѣточномъ сокѣ осадокъ кристалловъ щавелевой извести, который вызываетъ уменьшеніе осмотического давленія. Когда же растительную ткань вновь переносятъ въ болѣе густой растворъ, то щавелевые кристаллы растворяются вслѣдствіе новаго образованія кислотъ.

Эти процессы, столь существенные для жизни растеній вообще и для ихъ иммунитета противъ инфекцій въ частности, зависятъ отъ чувствительности протоплазмы. Живая часть растительной клѣтки очень тонко чувствуетъ всѣ окружающія измѣненія, несмотря на то, что она заключена въ болѣе или менѣе плотную и устойчивую оболочку.

Массаръ ¹⁾ наблюдалъ, что возбужденіе, вызванное травматизмомъ, часто передается на большое пространство и вызываетъ реакцію очень отдаленныхъ клѣтокъ.

Если у *Impatiens sultani* разрѣзать среднюю жилку листа у основанія его, то рапа не зарубцовывается, но черезъ нѣсколько дней листъ отпадаетъ отъ стебля.

Возбудимость есть основное свойство всѣхъ живыхъ существъ. Растеніе отвѣчаетъ на возбужденіе или рѣзкимъ движеніемъ, какъ *Mimosa pudica*, или медленно — какъ при химической реакціи во время приспособленія къ сгущенію среды.

Реакціи эти зависятъ отъ различной чувствительности специ-

¹⁾ Рубцеваніе, I. с., стр. 61.

фическаго характера. Эти особенности опредѣляютъ, въ какомъ направленіи произойдетъ двигательная реакція. Такъ стебель, благодаря специфической чувствительности своихъ живыхъ частей, направляется къ свѣту, а свойственная корню чувствительность заставляеть его углубляться въ почву.

Чувствительность растений, такъ же какъ и одноклѣточныхъ существъ, подчинена психо-физическому закону Вебера-Фехнера. Пфефферъ ¹⁾ впервые доказалъ это на подвижныхъ сперматозоидахъ споровыхъ. Массаръ ²⁾ очень остроумными опытами надъ свѣтовой чувствительностью плѣсени (*Phycomyces nitens*) показалъ, что тотъ же законъ направляетъ къ свѣту движенія этого растенія. Его свѣтовая чувствительность оказывается гораздо тоньше, чѣмъ химіотаксія бактерій и сперматозоидовъ мховъ и папоротниковъ.

Эррера выводитъ изъ опытовъ Ванъ-Рисселберга, что осмотическая реакція растений также подчинена психофизическому закону. Онъ поручилъ своему ученику систематически изслѣдовать этотъ вопросъ и полученные результаты вполне подтвердили его предположеніе. По даннымъ Рисселберга ³⁾, осмотическая реакція клѣтокъ растетъ въ арифметической прогрессіи, а осмотическое возбужденіе — въ геометрической. Слѣдовательно, осмотическая реакція пропорціональна логарифму возбужденія.

И такъ, явленія приспособленія и невосприимчивости у растений вообще очень распространены, такъ же какъ и у одноклѣточныхъ организмовъ.

Растенія защищаются своими устойчивыми оболочками и выдѣленіями; они могутъ измѣнять физическія и химическія свойства послѣднихъ. Эти явленія находятся въ зависимости отъ живыхъ частей клѣтки, направляющихъ ихъ соотвѣтственно своей сильно развитой чувствительности.

Благодаря этому свойству, растенія могутъ постепенно приспособляться къ различнымъ концентраціямъ среды и къ ядамъ, въ началѣ очень вреднымъ для нихъ.

Слѣдовательно, рядомъ съ естественнымъ иммунитетомъ ко многимъ патогеннымъ вліяніямъ, растенія также обладаютъ и приобрѣтеннымъ.

¹⁾ Pfeffer. Untersuchungen a. d. botan. Institute in Tübingen, т. I. 1884, стр. 363.

²⁾ Recherches sur les organismes inférieurs, Bull. de l'Acad. de Belgique, 2-e série I, XVI, 12, 1888.

³⁾ I. c. стр. 40.

Глава III.

Предварительныя замѣчанія относительно невосприимчивости въ животномъ царствѣ.

Примѣры естественной невосприимчивости между безпозвоночными. — Невосприимчивость противъ микробовъ и отсутствіе чувствительности къ микробнымъ ядамъ—два различныя свойства.—Невосприимчивый организмъ не освобождается отъ микробовъ помощью выдѣлительныхъ органовъ.— Онъ уничтожаетъ ихъ разсасываніемъ.— Судьба постороннихъ тѣлъ въ организмѣ.— Разсасываніе клѣтокъ.— Внутриклѣточное пищевареніе.— Оно производится помощью растворимыхъ ферментовъ.— Пищевареніе у планарій и актиній.— Актинодиастазъ.— Переходъ отъ внутриклѣточного пищеваренія къ пищеваренію выдѣленными соками.— Пищевареніе у высшихъ животныхъ.— Энтерокиназаъ и роль его въ пищевареніи.— Психическіе и нервныя элементы въ пищевареніи.— Приспособленіе панкреатическаго выдѣленія къ роду пищи.— Выдѣленіе пепсина въ кровь и въ мочу.

Какъ видно изъ двухъ предыдущихъ главъ, одноклѣточные организмы и растенія представляютъ многочисленныя явленія иммунитета. Рядомъ съ естественной невосприимчивостью, они безспорно способны приспособляться къ болѣзнетворнымъ агентамъ, т. е. обладаютъ и искусственнымъ иммунитетомъ. Въ виду этого совершенно естественно, что и животное царство не составляетъ исключенія изъ этого общаго правила, и дѣйствительно у животныхъ очень распространена невосприимчивость къ патогеннымъ началамъ. У нихъ постоянно наблюдаются проявленія естественнаго иммунитета противъ паразитовъ, ихъ токсиновъ и ядовъ вообще. Также часто наблюдается противъ нихъ и искусственная невосприимчивость.

Пока мы еще мало знакомы съ явленіями иммунитета у низшихъ животныхъ, относящихся къ безпозвоночнымъ.

Тѣмъ не менѣе, можно съ увѣренностью утверждать, что и они часто обладаютъ естественной невосприимчивостью къ микро-

бамъ и бактеріальнымъ токсинамъ. Примѣромъ можетъ служить крупная бѣлая личинка жука-носорога (*Oryctes nasicornis*), живущая въ опилкахъ дубовой коры. Очень чувствительная къ холерному вибриону ($1/3000$ культуры его вызываетъ смертельную септицемію)—она обнаруживаетъ паразитическую естественную невосприимчивость къ сибиреязвеннымъ и дифтеритнымъ бацилламъ. Большія дозы бактеридій 2-ой вакцины, смертельныя для кроликовъ, свинокъ и мышей, отлично переносятся личинкой жука-носорога. Она также невосприимчива и къ большимъ дозамъ дифтеритной палочки. Однако многіе виды насѣкомыхъ чувствительны къ тѣмъ же микробамъ. Такъ, по изслѣдованіямъ А. Ковалевскаго ¹⁾, сверчки очень легко заражаются сибирской язвой, даже при довольно низкой температурѣ (22°—23°). Наоборотъ, по мнѣнію того же автора, они невосприимчивы къ птичьему туберкулезу. Многія безпозвоночныя, изученныя съ этой точки зрѣнія, представляютъ аналогичныя явленія, на которыхъ намъ нѣтъ надобности останавливаться.

У позвоночныхъ вообще и у человѣка въ частности естественный иммунитетъ противъ многихъ инфекціонныхъ болѣзней и растворимыхъ ядовъ такъ распространенъ, что затрудняешь въ богатствѣ выбора примѣровъ. Существуютъ цѣлыя серіи человѣческихъ инфекцій, изученіе которыхъ затруднено именно тѣмъ, что къ нимъ невосприимчивы всѣ другіе виды животныхъ. Таковы: сифилисъ, скарлатина, проказа, сыпной тифъ и т. д.

Съ другой стороны, человѣкъ невосприимчивъ къ очень большому числу заразныхъ болѣзней домашнихъ животныхъ; такъ, для него совершенно безвредны чума, мытъ, перипнеймонія рога-таго скота, куриная холера, пневмоэнтеритъ свиней и многія другія инфекціи животныхъ.

Такъ какъ въ громадномъ большинствѣ случаевъ болѣзнетворные микробы дѣйствуютъ своими токсическими выдѣленіями, то можно было бы думать, что и случалось много разъ, что естественный иммунитетъ противъ заразныхъ болѣзней зависитъ отъ отсутствія чувствительности невосприимчиваго организма къ соотвѣтствующимъ ядамъ. Но это предположеніе не выдерживаетъ критики. Несомнѣнно, бываютъ примѣры одновременной невосприимчивости животнаго вида и къ микробу, и къ его токсину. Но эти слу-

¹⁾ Etudes expérimentales sur les glandes lymphatiques des Invertébrés „Mélanges biologiques de l'Académie des Sciences“. St. Pétersbourg, т. XII, 1894, стр. 458.

чан рѣдки; всего чаще невосприимчивый, или мало восприимчивый къ микровамъ организмъ, наоборотъ, очень чувствителенъ къ его ядовитымъ продуктамъ. Даже такіе микробы, которые почти постоянно приходятъ въ соприкосновеніе съ человѣческимъ организмомъ и тѣмъ не менѣе не патогенны для него, вырабатываютъ яды, способные серьезно вредить здоровью. Примѣромъ можетъ служить бацилла снлаго гноя. Онъ одинъ изъ наиболѣе распространенныхъ вокругъ человѣка. По Шимельбушу ¹⁾, онъ встрѣчается у половины людей, на кожѣ подъ мышками и въ пахахъ. Съ кожи онъ иногда распространяется на перевязки, которыя тогда принимаютъ давно извѣстный характерный синій цвѣтъ. Этотъ же бацилла встрѣчается въ кишкахъ здороваго и больного человѣка.

Яковскій ²⁾ наблюдалъ его въ испражненіяхъ, вышедшихъ изъ каловыхъ фистулъ двухъ оперированныхъ женщинъ. Но, несмотря на необыкновенно благоприятныя условія для зараженія, — микробъ этотъ остается безвреднымъ. Только у дѣтей, и то очень рѣдко, ему приписываютъ болѣзнетворное дѣйствіе. Слѣдовательно, въ общемъ, человѣкъ къ нему вполне невосприимчивъ. Но это вовсе не зависитъ отъ нечувствительности къ его яду. Такъ, Шефферъ ³⁾ вызвалъ у себя лихорадку и рожистую опухоль прививкой въ плечо $\frac{1}{2}$ к. с. стерилизованной піоціанической культуры. Бушаръ и Шаранъ прививкой больнымъ піоціаническаго токсина вызывали у нихъ болѣе или менѣе сильную лихорадочную реакцію и другія проявленія отравленія. Другой изъ самыхъ обыкновенныхъ сапрофитовъ — *Coccobacillus prodigi- osus* также самъ по себѣ не болѣзнетворенъ, что не мѣшаетъ его продуктамъ вызывать у человѣка иногда очень серьезное отравленіе. Лягушка невосприимчива къ холерному вибриону, но погибаетъ отъ впрыскиванія его токсина. Поразительный примѣръ представляетъ намъ также человѣческой туберкулезной бацилла и туберкулинъ. Человѣкъ гораздо лучше выноситъ патогенное дѣйствіе этого микроба, чѣмъ морская свинка и, наоборотъ, гораздо чувствительнѣе послѣдней къ токсину т. е. къ туберкулину.

По изслѣдованіямъ Беринга и Киташима ⁴⁾, изъ всѣхъ млеко-

¹⁾ „Ueber grünen Eiter. Sammlung. klin. Vorträge“. № 62, Leipzig. 1893.

²⁾ Processus chimiques dans les intestins de l'homme. „Archives des sciences biologiques de St. Pétersbourg“, т. I, 1892, стр. 539.

³⁾ Цитировано у Шимельбуша 1 с.

⁴⁾ „Comptes rendus de l'Acad. des Sciences“, 1892, т. II, стр. 1226.

⁵⁾ Berliner Klinisch. Wochenschrift 1901, стр. 163.

питающихъ всего чувствительнѣе къ туберкулезному яду—овца, всего менѣе—морская свинка и рогатый скотъ.

Наоборотъ, къ самому туберкулезному бациллу значительно чувствительнѣе всѣхъ животныхъ морская свинка; рогатый скотъ менѣе чувствителенъ къ нему, а овца даже очень невосприимчива.

Не зачѣмъ приводить еще другіе примѣры; ясно, что иммунитетъ къ микробной инфекціи, съ одной стороны, и къ интоксикаціи, съ другой,—два различныхъ свойства, такъ что мы не въ правѣ свести микробный иммунитетъ къ нечувствительности къ ядамъ.

Итакъ, надо отдѣльно разсматривать эти два вида невосприимчивости. Мы сначала займемся иммунитетомъ животныхъ къ живымъ патогеннымъ микробамъ.

Невосприимчивыя животныя и человѣкъ безвредно выносятъ прививку большихъ дозъ микробовъ. Такъ Опицъ ¹⁾ впрыскивалъ въ кровь собакъ 10.000.000 микробовъ. Черезъ 20 минутъ онъ могъ разыскать въ ней только 9.000. Поэтому естественно возникаетъ вопросъ, какая же участь постигаетъ ихъ внутри невосприимчиваго организма? Предполагали, что послѣдній отдѣляется отъ нихъ такимъ же способомъ, какъ отъ всѣхъ растворимыхъ ядовъ.

Нѣкоторые изъ этихъ ядовъ, какъ іодъ и алкоголь, выдѣляются почками; другіе, какъ желѣзо—кишками.

Естественно было предположить, что и микробы удаляются тѣми же выдѣлительными органами? Флюгге принялъ эту точку зрѣнія и изложилъ ее въ своемъ сочиненіи о ферментахъ и микробахъ ²⁾. Онъ даже предложилъ Высоквичу ³⁾ исполнить рядъ многочисленныхъ опытовъ, чтобы провѣрить свою теорію. Большое число этихъ опытовъ, очень тщательно сдѣланныхъ, однако опровергли его предположеніе.

Различные виды микробовъ, привитые въ кровеносные сосуды кроликовъ и собакъ, никогда не удаляются ни почками, ни другими выдѣлительными органами, если эти животныя невосприимчивы. Переходъ бактерій въ выдѣленія всегда указываетъ на болѣе или менѣе важныя поврежденія тканей.

Этотъ результатъ былъ много разъ подтвержденъ и онъ теперь

¹⁾ „Zeitschrift für Hygiene“, т. XXIX, 1898 г., стр. 548.

²⁾ Fermente und Mikroparasiten. Ziemssen u. Pettenkofer, „Handbuch der Hygiene“.

³⁾ Ueber die Schicksale der in's Blut injecierten Microorganismen. „Zeitschrift für Hygiene“, т. I, 1886, стр. 1.

общепринять. Выдѣленіе микробовъ мочею указываетъ на отсутствіе иммунитета и, наоборотъ, на чувствительность организма.

Во многихъ септицеміяхъ, какъ, напр., при сибире-язвенной, при стрептококковой и другихъ, а также въ болѣе локализованныхъ заболѣваніяхъ, какъ тифъ, бактеріи иногда даже въ большомъ количествѣ обнаруживаются въ мочѣ.

Между тѣмъ здѣсь мы несомнѣнно имѣемъ дѣло съ невосприимчивымъ организмомъ.

Однако, за эти послѣдніе годы было напечатано нѣсколько работъ, съ цѣлью показать несправедливость этого, повидимому, окончательно установленнаго результата.

Сначала Бидль и Краусъ ¹⁾ (вѣнскіе ученые) заявили въ очень подробной работѣ, что микробы легко могутъ переходить въ неповрежденную почку, которая, при выполненіи своей физиологической функціи, освобождаетъ отъ нихъ организмъ. Микробы, черезъ нормальный діапедезъ, выходятъ изъ капиллярныхъ сосудовъ и за тѣмъ выдѣляются съ мочею. По изслѣдованію тѣхъ же авторовъ, неповрежденная печень также можетъ пропускать бактеріи, помогая такимъ образомъ организму освобождаться отъ нихъ.

Наоборотъ, поджелудочная и слюнные железы не выполняютъ этой функціи. Со своей стороны Клецкій ²⁾ пришелъ къ тому же выводу; по его мнѣнію, почки служатъ главнымъ органомъ для выдѣленія микробовъ въ невосприимчивомъ организмѣ.

Въ виду этихъ противорѣчій, Опицъ ³⁾ принялся за изученіе того же вопроса въ лабораторіи Флюгге, въ Бреславлѣ. Онъ подвергъ критикѣ техническіе приемы своихъ предшественниковъ и выполнилъ цѣлый рядъ новыхъ опытовъ. Въ результатѣ ихъ онъ категорически заявилъ, что „въ дѣйствительности не существуетъ нормальнаго выдѣленія почками микробовъ, находящихся въ крови“. По его мнѣнію, частое появленіе микробовъ въ мочѣ животныхъ, которымъ незадолго передъ тѣмъ привили въ кровь живыя бактеріи, зависитъ отъ механическихъ и химическихъ поврежденій стѣнокъ сосудовъ и эпитеція почекъ“.

Можно было бы ожидать, что вопросъ окончательно рѣшенъ въ пользу первыхъ результатовъ Высоковича. Между тѣмъ многіе еще высказываются за нормальное выдѣленіе микробовъ почками. Недавно Павловскій ⁴⁾ напечаталъ длинную статью объ этомъ.

¹⁾ „Zeitschrift f. Hygiene“, XXVI, 1897, стр. 353.

²⁾ „Archiv f. experimentelle Pathologie“, т. XXXIX, 1897, стр. 39.

³⁾ „Zeitschrift f. Hygiene“, т. XXIX, 1898, стр. 528.

⁴⁾ Ibid. т. XXXIII, 1900, стр. 261.

Онъ старается доказать, что нѣкоторые микробы, даже введенные въ подкожную клѣтчатку животныхъ, черезъ очень короткое время ($\frac{1}{4}$ часа) переходятъ въ мочеполовые органы и выдѣляются съ мочою.

Надо было положить предѣлъ этимъ противорѣчіямъ и Мэтэнъ ¹⁾ предпринялъ въ виду этого самостоятельныя изслѣдованія въ Пастеровскомъ институтѣ. Онъ устранилъ въ своихъ опытахъ всѣ возраженія, сдѣланныя его предшественникамъ, и произвелъ ихъ безупречно.

Онъ прививалъ нѣсколько видовъ микробовъ въ вены кролика и въ подкожную клѣтчатку морскихъ свинокъ.

Черезъ извѣстный промежутокъ времени онъ производилъ лапаротомію этихъ животныхъ, вытягивалъ наружу мочевой пузыря и бралъ немного мочи такимъ образомъ, чтобы въ нее не проникло ни капли крови. Полученный результатъ былъ вполне убѣдительно. Когда опытъ былъ произведенъ строго вышеописаннымъ образомъ, никогда нельзя было найти микробовъ въ мочѣ невосприимчиваго животного. Слѣдовательно, они не выдѣляются его почками.

Опыты Мэтэна (Metin) относительно прохожденія микробовъ черезъ печень невосприимчивыхъ животныхъ привели къ тому же результату. Никогда онъ не находилъ микробовъ, привитыхъ въ кровь или подъ кожу, въ желчи животныхъ. Мэтэнъ заключаетъ свою статью двумя слѣдующими выводами: „во-1-хъ почки и печень не пропускаютъ микробовъ, привитыхъ подъ кожу или въ вены; во-2-хъ, когда въ культурахъ развиваются колоніи впрыснутыхъ микробовъ, то это происходитъ отъ присутствія извѣстнаго количества крови въ посѣянной жидкости—признакъ сосудистаго или эпителиальнаго пораженія, механическаго или химическаго происхожденія“. Мы присутствовали при опытахъ Мэтэна и можемъ подтвердить точность результатовъ.

Несомнѣнно, слѣдовательно, что, согласно съ результатами, полученными сначала Высоквичемъ, микробы выдѣляются изъ невосприимчиваго организма не черезъ почки и не черезъ печень.

Нѣкоторые изслѣдователи утверждали, что выдѣленіе это происходитъ черезъ потовыя железы. Такъ, Брунеръ ²⁾ сдѣлалъ нѣсколько опытовъ съ поросятами и кошками, которымъ онъ предварительно прививалъ болѣею частью патогенныя микробы. Онъ

¹⁾ „Annales de l'Institut Pasteur“, т. XIV, 1900, стр. 415.

²⁾ Berliner Klinische Wochenschrift, 1891, стр. 505.

вызывалъ у этихъ животныхъ обильный потъ помощью пилокарпина, затѣмъ сѣялъ потовую жидкость и наблюдалъ, не развиваются ли въ ней привитые въ кровь микробы. Въ одномъ единственномъ опытѣ съ сапрофитнымъ микробомъ (*Coccobacillus prodigosus*) онъ получилъ положительный результатъ, изъ котораго вывелъ, что невосприимчивый организмъ освобождается отъ микробовъ, находящихся въ его крови, черезъ потовыя железы.

Но этотъ опытъ тѣмъ менѣе даетъ право вывести какое-нибудь заключеніе, что мордочка поросенка, съ которой собирался потъ, очень подвержена пораненіямъ мелкихъ сосудовъ, изъ которыхъ могли попасть микробы, развившіеся въ культурахъ Бруннера. Но помимо этого, даже при сильнѣйшемъ развитіи патогенныхъ микробовъ въ крови, потъ обыкновенно не заключаетъ ихъ. Криклинъ ¹⁾ доказалъ это относительно кошекъ, которымъ онъ прививалъ сибирскую язву. Не смотря на переходъ бактерий въ кровообращеніе, ихъ не было вовсе въ поту.

Итакъ, проникнувъ въ невосприимчивый организмъ, микробы не удаляются ни однимъ изъ органовъ, выдѣляющихъ многіе растворимые яды.

Поэтому, приходится искать другое объясненіе для исчезновенія микробовъ, столь часто и такими различными путями проникающихъ въ невосприимчивый организмъ. Что микробы дѣйствительно совершенно исчезаютъ въ немъ, вполнѣ доказано. Этотъ фактъ такъ часто наблюдается, что бесполезно настаивать на немъ.

Возможно предположить, что бактерии подвергаются въ невосприимчивомъ организмѣ той же участи, какъ инородныя тѣла, проникающія, или введенныя въ кровообращеніе.

Благодаря изслѣдованіямъ Гофманна и Реклинкгаузена ²⁾, а также Поуфика ³⁾, давно извѣстно, что зерна кармина и киновари, впрыснутыя въ кровь, осаждаются въ различныхъ органахъ. Ихъ находятъ въ селезенкѣ, въ лимфатическихъ железахъ и въ костномъ мозгу. Извѣстное количество этихъ инородныхъ тѣлъ фиксируется даже въ печени и почкахъ. Только, вмѣсто того, чтобы переходить въ мочу и въ желчь, они остаются въ промежуточной тканн этихъ железъ.

Названныя мною наблюдатели хорошо видѣли, что окрашенныя зерна не остаются долго ни въ крови, ни въ лимфѣ, но находятся

¹⁾ Врачъ, 1896, № 8—12.

²⁾ „Centralblatt für medicin. Wissenschaften“, 1867, № 31.

³⁾ „Virchow's Archiv für pathologische Anatomie“, т. XLVIII, стр. 1.

внутри клѣточныхъ элементовъ. Эти зерна въ теченіе цѣлыхъ недѣль остаются тамъ безъ видимой перемѣны; этимъ они отличаются отъ микробовъ, исчезающихъ въ невосприимчивомъ организмѣ уже черезъ нѣсколько дней, часто даже черезъ нѣсколько часовъ.

Исчезновеніе это скорѣе можно сравнить съ резорбированіемъ твердыхъ частицъ, кончающимся болѣе или менѣе полной атрофіей ихъ. Давно уже извѣстно, что гной, кровоподтеки, слизистая оболочка беременной матки и т. д. рассасываются. Именно съ этимъ процессомъ можно было искать аналогіи въ исчезновеніи микробовъ.

При впрыскиваніи различныхъ бактерій невосприимчивымъ или мало чувствительнымъ животнымъ, всегда наблюдается мѣстная реакція въ видѣ воспаленія, сопровождаемаго появленіемъ большого количества бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Мало-по-малу впрыснутые микробы исчезаютъ изъ очага; экссудатъ становится стерильнымъ и въ концѣ концовъ самъ вполне рассасывается. Многочисленныя наблюденія, которыя будутъ изложены въ слѣдующихъ главахъ, дѣйствительно доказываютъ аналогію между исчезаніемъ микробовъ въ невосприимчивомъ организмѣ и резорбированіемъ твердыхъ тѣлъ или животныхъ клѣтокъ.

Разборъ процесса этого рассасыванія значительно облегчитъ намъ изученіе иммунитета противъ микробовъ. Когда въ какой-нибудь части организма происходитъ гнойное скопленіе, кровоизліяніе или разрывъ тканей, эти поврежденія часто могутъ излѣчиться черезъ болѣе или менѣе долгій срокъ. Въ случаяхъ, когда клѣточные элементы сохраняютъ свою цѣлость, они резорбируются лимфатическими путями и переходятъ въ кровообращеніе.

При изученіи переливанія крови, Гаіэмъ ¹⁾ наблюдаетъ, что „впрыснутая въ брюшную полость, она всасывается безъ измѣненій и переходитъ со своими анатомическими элементами въ общее кровообращеніе“.

Онъ убѣдился въ томъ, что „лимфатическіе пути играютъ существенную роль въ этомъ всасываніи“. Этотъ результатъ былъ подтвержденъ Лесажемъ, изъ Алфора ²⁾.

Онъ нашелъ, что у собакъ „черезъ часъ послѣ обильнаго кровоизліянія, произведеннаго въ брюшной полости, красныя шарики начинаютъ безъ измѣненій и въ очень большомъ количествѣ

¹⁾ Comptes rendus de l'Acad. des Sciences de Paris, т. XCIII, 1888, стр. 749.

²⁾ Compt. rendus de la Société de Biologie, 1900, стр. 553.

свободно переходить въ грудной протокъ“. Я наблюдалъ подобное же всасываніе красныхъ шариковъ морской свинки, выпрыснутыхъ въ брюшную полость другихъ особей того же вида.

Бѣлые кровяные шарики могутъ точно такъ же быть поглощенными лимфатическими сосудами, не будучи вовсе предварительно видоизмѣненными. Въ концѣ слабой воспалительной реакціи, вызванной у хладнокровныхъ животныхъ, а именно у головастиковъ лягушки, наблюдается непосредственный переходъ лейкоцитовъ изъ эксудата въ лимфатическую систему.

Но приведенные мною примѣры совершенно исключительны. Въ громадномъ большинствѣ случаевъ клѣточные элементы, подверженные всасыванію, схватываются амебодными клѣтками, въ которыхъ и исчезаютъ. Даже при рассасываніи красныхъ шариковъ, разлитыхъ въ брюшной полости того же животнаго вида, извѣстное число шариковъ не переходитъ непосредственно въ кровообращеніе, а сначала поглощается амебодными элементами. Этотъ фактъ былъ также указанъ Лесажемъ.

При воспалительныхъ эксудатахъ лейкоциты становятся подобнымъ же образомъ добычей своихъ родичей. Поглощенные бѣлые кровяные шарики нѣкоторое время еще наблюдаются внутри другихъ лейкоцитовъ; но вскорѣ они распадаются и за тѣмъ вполне исчезаютъ. Тотъ же способъ рассасыванія всегда наблюдаютъ, когда вводятъ въ какую бы то ни было часть организма уже не изолированные клѣтки, какъ лейкоциты или красные кровяные шарики, а частицы тканей и органовъ. Амебодныя клѣтки окружаютъ ихъ, проникаютъ въ нихъ и въ концѣ концовъ втягиваютъ ихъ внутрь себя.

Вышеуказанный способъ резорбированія имѣетъ вполне общій характеръ. Онъ относится къ разнымъ видамъ клѣтокъ и наблюдается какъ въ совершенно нормальномъ организмѣ, такъ и въ различныхъ патологическихъ случаяхъ. Уже болѣе 50 лѣтъ извѣстно, что клѣтки могутъ заключать въ себѣ красные кровяные шарики („blutkörperchenhaltige Zellen“ нѣмецкихъ авторовъ). Ихъ встрѣчаютъ въ селезенкѣ, въ лимфатическихъ железахъ и во многихъ патологическихъ продуктахъ. Долго не могли объяснить, какимъ образомъ красные шарики попадаютъ въ другія клѣтки. Вирховъ ¹⁾ предполагать, что это происходитъ вслѣдствіе механическаго давленія. Только позднѣе нѣкоторымъ гистологамъ удалось опредѣлить настоящую природу клѣтокъ, заключающихъ красные

¹⁾ Virchow's Archiv, т. IV, 1852, стр. 536.

шарики, и признать ихъ за лейкоциты, поглотившіе послѣднихъ. Много споровъ возбудило также присутствіе лейкоцитовъ внутри большихъ клѣтокъ эксудата. Предполагали, что послѣднія—материнскія клѣтки, заключающія новое поколѣніе маленькихъ клѣтокъ. Описывали сліяніе большой клѣтки съ заключенными въ ней маленькими.

Биццоцери ¹⁾ призналъ первую за амебодную клѣтку, поглотившую гнойныя клѣтки. Съ тѣхъ поръ описали большое число случаевъ нахождения различныхъ клѣточныхъ элементовъ внутри большихъ клѣтокъ и уже безъ колебаній признавали это явленіе за поглощеніе лейкоцитами или аналогичными клѣтками.

Измѣненія поглощенныхъ элементовъ внутри амебодныхъ клѣтокъ можно сравнить съ внутриклѣточнымъ пищевареніемъ. Дѣйствительно, аналогія поразительна между измѣненіями частицъ, проглоченныхъ амебами, и клѣтками, поглощенными при резорбированіи.

Чтобы какъ слѣдуетъ установить эту аналогію, необходимо сначала изучить внутриклѣточное пищевареніе въ строгомъ смыслѣ слова, тѣмъ болѣе, что это явленіе служитъ основаніемъ всей теоріи, развиваемой въ этой книгѣ.

Въ двухъ первыхъ главахъ мы уже видѣли примѣры внутриклѣточного пищеваренія у амебъ, инфузорій и т. д. и у миксомицетъ въ стадіи плазмодія.

Во всѣхъ этихъ случаяхъ пищевареніе происходило въ явно кислой средѣ и благодаря ферменту, который никогда не могъ быть обнаруженъ внѣ тѣла простѣйшихъ. У миксомицетъ же онъ является, какъ извѣстный видъ пепсина.

Внутриклѣточное пищевареніе всего лучше извѣстно намъ въ пищеварительныхъ органахъ низшихъ безпозвоночныхъ. Оно наблюдается у губокъ, у всѣхъ безкишечныхъ (медузъ, полиповъ, сифонофоръ, ктенофоръ), у большинства турбеларій (планарій, рабдоцѣль) и у нѣкоторыхъ мягкотѣлыхъ (низшихъ брюхоногихъ). Внутриклѣточное перевариваніе въ пищеварительныхъ органахъ становится все болѣе рѣдкимъ на высшихъ ступеняхъ у безпозвоночныхъ; иногда оно обнаруживается только въ личиночномъ состояніи (Phoronis) и окончательно уступаетъ мѣсто перевариванію пищи пищеварительными соками, выдѣляемыми въ желудочнокишечный каналъ.

¹⁾ Handbuch d. klinisch. Microscopie. 1887, стр. 108; Gazzetta medica lombarda 1871, 1872.—Wien. med. Jahrbücher, 1872, стр. 160.

Въ своемъ обзорѣ сравнительной физиологіи пищеваренія Крукенбергъ ¹⁾ хотѣлъ установить два типа послѣдняго: протоплазмическое, или клѣточное пищевареніе, и выдѣлительное. По его мнѣнію, первое обязано одной жизнедѣятельности, помимо какого бы то ни было производства растворимыхъ ферментовъ. Только выдѣлительное пищевареніе, свойственное позвоночнымъ и почти всѣмъ высшимъ беспозвоночнымъ, производится ферментами диастазы или энзимы.



Фиг. 6. Молодая планарія, нѣкоторое время послѣ того, какъ она насалася гусиной крови.

Многіе ученые стали на эту точку зрѣнія и поддерживаютъ мнѣніе, будто внутриклѣточное пищевареніе представляетъ чисто жизненное явленіе, существенно разнящееся отъ химическаго пищеваренія; послѣднее обязано своему дѣйствию сокамъ, которые выдѣляются въ желудочно-кишечный каналъ и заключаютъ растворимые ферменты. Теорія эта совершенно ошибочна: послѣдующія строки представляютъ этому обильныя доказательства.

Вслѣдствіе своихъ малыхъ размѣровъ, простѣйшія не годятся для изученія глубокихъ явленій внутриклѣточного пищеваренія. Болѣе высоко организованныя животныя, какъ планаріи, пригоднѣе для этихъ изслѣдованій. Эти плоскіе черви очень обыкновенны въ

прѣсной и морской водахъ и легко вскармливаются въ неволѣ.

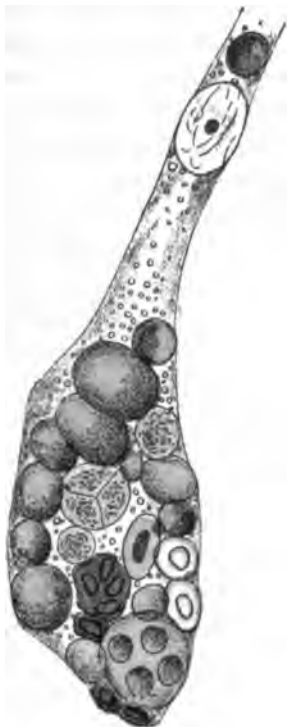
Они—хищники и, между прочимъ, охотно сосутъ кровь человека и другихъ животныхъ. Надо ихъ продержать безъ пищи въ теченіе нѣсколькихъ дней, а затѣмъ, давши имъ каплю крови, можно наблюдать, какъ ихъ кишечникъ наполняется ею (фиг. 6). Для этихъ наблюденій очень удобенъ *Dendrocoelum lacteum*.

Благодаря прозрачности этого червя, можно легко наблюдать его кишечникъ во всей длинѣ и съ многочисленными развѣтвленіями послѣ того, какъ червь накачалъ въ него кровь.

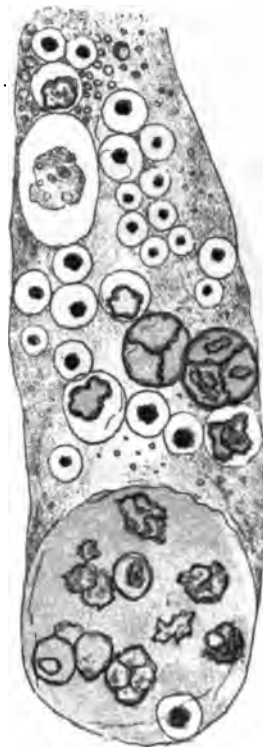
Въ теченіе нѣ котораго времени органъ этотъ окрашенъ въ ярко красный цвѣтъ, но постепенно онъ становится коричневатымъ

¹⁾ Grundzüge einer vergleichenden Physiologie der Verdauung, 1882.

или слабо фіолетовымъ. Эти измѣненія вполнѣ напоминаютъ то, что происходитъ при подкожномъ кровоизліяніи у человѣка вслѣдствіе ушиба. Микроскопическое изслѣдованіе планарій, кормленыхъ кровью, показываетъ, что цвѣтъ ихъ кишечника зависитъ отъ различныхъ стадій перевариванія красныхъ кровяныхъ ша-



Фиг. 7. Кишечная клѣтка планаріи, наполненная красными шариками гуся, находящимися въ процессѣ пищеваренія.



Фиг. 8. Пищевареніе красныхъ шариковъ гуся внутри кишечной клѣтки планаріи.

риковъ. Тотчасъ послѣ проглатыванія крови планаріей, красные шарики поглощаются эпителиальными клѣтками кишокъ. Эти клѣтки прикрѣплены къ кишечной стѣнкѣ утонченной шейкой и представляются въ видѣ большихъ амебидныхъ клѣтокъ, свободный конецъ которыхъ погруженъ въ кишечную полость и выпускаетъ протоплазматическіе отростки, схватывающіе красные шарики и переносящіе ихъ въ содержимое клѣтки. Явленіе это происходитъ очень быстро, такъ что очень скоро всѣ шарики находятся уже внутри эпителиальныхъ клѣтокъ.

Кишечная полость вполне выполняется вслѣдствіе увеличенія ихъ объема.

Попавъ внутрь клѣтокъ кишечнаго канала, красные шарики представляютъ легко наблюдаемыя подъ микроскопомъ измѣненія.

Предпочтительно кормить планарій кровью низшихъ позвоночныхъ, красные шарики которыхъ снабжены ядромъ. Въ своихъ наблюденіяхъ я главнымъ образомъ употреблялъ гусиную кровь.

Красные шарики этой птицы, поглощенные эпителиальными клѣтками кишечника планаріи, чаще всего являются въ нихъ въ видѣ плотныхъ комковъ (фиг. 7); только немногіе остаются изолированными. Вскорѣ большинство кровяныхъ шариковъ теряетъ свой нормальный видъ и очертаніе; они округляются, сливаются между собою, но ядро и гемоглобинъ позволяютъ безъ всякаго затрудненія узнавать ихъ. Черезъ нѣкоторое время красный сокъ кровяныхъ шариковъ начинаетъ диффундировать въ пищеварительныя вакуоли, образующіяся вокругъ нихъ. Красные кровяные шарики опоражниваются, сохраняя ядро и оболочку, которая все болѣе и болѣе съезживается. Ядро также претерпѣваетъ почти полное перевариваніе и отъ него остается одна оболочка (фиг. 8). Даже черезъ нѣсколько дней послѣ начала перевариванія крови, еще находятъ вполне узнаваемые остатки красныхъ шариковъ. Только красный цвѣтъ замѣнился болѣе или менѣе коричневымъ. Въ концѣ пищеваренія, по мѣрѣ полного исчезанія красныхъ шариковъ, протоплазма кишечныхъ клѣтокъ, наполняется круглыми вакуолями, заключающими коричневые, неправильные конкременты, это—эскременты, выдѣляемые въ кишечную полость.

Столь медленное перевариваніе такого легко усвояемаго вещества, какъ кровь, производится исключительно внутри эпителиальныхъ клѣтокъ кишокъ. Повторное микроскопическое изслѣдованіе несомнѣннымъ образомъ доказываетъ полное отсутствіе внѣклеточнаго перевариванія красныхъ шариковъ въ содержимомъ кишокъ. Когда даютъ планаріямъ гусиную кровь, смѣшанную съ синимъ лакмусовымъ порошкомъ, черезъ нѣсколько часовъ находятъ зерна этого порошка внутри эпителиальныхъ клѣтокъ кишокъ. Но только незначительная часть синяго лакмуса измѣняетъ свой цвѣтъ на свѣтло фіолетовый. Большинство зеренъ сохраняетъ голубую окраску. Можно было бы, слѣдовательно, думать, что внутриклеточное пищевареніе планарій происходитъ въ нейтральной или почти нейтральной средѣ.

Между тѣмъ, если обработать препараты кишечныхъ клѣтокъ, переполненныхъ гусиной кровью, растворомъ 1% нейтральнокрас-

ной краски, то сейчас же видно, что красные шарики и заключающія ихъ вакуоли принимаютъ яркочерный цвѣтъ, подобный пикрокармину (фиг. 9). Эта окраска, по нашимъ наблюденіямъ надъ нейтральнокраснымъ веществомъ, указываетъ на кислую реакцію. Она однако слабѣе, чѣмъ у парамеціи и другихъ простѣйшихъ.

Настой планарій въ физиологической водѣ, къ которому прибавляютъ немного гусиныхъ красныхъ шариковъ, явно растворяетъ ихъ. Они округляются и теряютъ свой гемоглобинъ, который переходитъ въ окружающую жидкость. Къ концу опыта остается только ядро и оболочка красныхъ шариковъ.

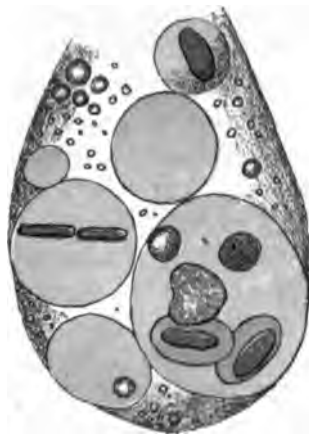
Изученіе планарій показываетъ намъ, слѣдовательно, что пищевареніе ихъ исключительно внутриклеточное и происходитъ въ слабо-кислой средѣ при помощи растворимаго фермента.

Это уже доказываетъ, что типичное внутриклеточное пищевареніе есть химическій процессъ, зависящій отъ энзима. Здѣсь не можетъ быть рѣчи о чисто протоплазматическомъ дѣйствіи. Однако, развитый кишечный каналъ такъ тѣсно связанъ съ паренхимой, что его нельзя достаточно изолировать для изученія его пищеварительнаго дѣйствія *in vitro*, безъ примѣси другихъ тканей.

Для этого надо обратиться къ болѣе крупнымъ животнымъ, у которыхъ легче изолировать пищеварительные органы.

Внутриклеточное пищевареніе свойственно вообще всѣмъ безкишечнымъ. Благодаря ихъ большой прозрачности, многихъ изъ нихъ легко наблюдать живыми. При этомъ видно, что амебондные отростки энтодермическихъ клетокъ схватываютъ пищу и втягиваютъ ее внутрь себя для перевариванія. Но систематическое изученіе пищеварительныхъ явленій требуетъ, помимо наблюденій надъ живымъ организмомъ, еще и опытовъ внѣ его.

Наиболѣе удобнымъ матеріаломъ для этого служатъ актиніи. Такъ какъ онѣ очень распространены во всѣхъ моряхъ и легко



Фиг. 9. Часть кишечной клетки планаріи, обработанная красной нейтральной краской (1%).

и подолгу живутъ въ акваріяхъ, то надъ ними дѣлали много различныхъ наблюденій, между прочимъ, и надъ ихъ пищевареніемъ.

Активнѣе жадно поѣдаютъ куски говядины, креветокъ, моллюсковъ и другихъ морскихъ животныхъ, такъ что ихъ легко кормить въ неволѣ.

Очень остроумные англійскіе изслѣдователи Кучъ и Льюисъ ¹⁾ давно уже наблюдали, что пища, завернутая въ лоскутъ въ видѣ мѣшка или футляра и проглоченная активнѣе, выбрасывалась окруженной слизью, но безъ слѣда какого бы то ни было пищеваренія. Такъ какъ не удалось обнаружить пищеварительнаго сока въ общей гастральной полости активнѣе, то Льюисъ вывелъ, что пищевареніе этихъ животныхъ производится чисто механически. Сильно развитые мускулы активнѣе выжимаютъ, по его мнѣнію, жидкую часть пищи, которая всасывается стѣнками общей полости тѣла. Только гораздо позднѣе удалось окончательно и точно разрѣшить задачу пищеваренія активнѣе. Мы ²⁾ показали, уже болѣе 20-ти лѣтъ тому назадъ, что оно внутриклеточное. Чтобы составить себѣ мнѣніе объ этомъ явленіи, слѣдуетъ въ нѣсколькихъ словахъ припомнить основныя черты организаціи активнѣе. Послѣднія имѣютъ цилиндрическую форму; величина ихъ бываетъ съ кулакъ; онѣ прикрѣплены основаніемъ къ камнямъ, раковинамъ и другимъ подводнымъ предметамъ; свободная поверхность ихъ снабжена однимъ или нѣсколькими рядами щупальцевъ. Въ центрѣ ихъ находится удлинненное ротовое отверстіе, ведущее въ обширную полость, часто обозначаемую желудкомъ. Въ сущности же это—родъ пищевода, черезъ который пища проходитъ въ большую кишечную полость, раздѣленную перегородками на множество камеръ, выстланныхъ энтодермическимъ эпителиемъ. Перегородки эти служатъ основаніемъ большому количеству очень длинныхъ и извилистыхъ нитей, названныхъ мезентеріальными, благодаря ихъ чисто внѣшнему сходству съ мезентеріемъ высшихъ животныхъ (фиг. 10).

Будучи голодной, активнѣе удлиняетъ свои щупальцы, чтобы поймать морское животное и препроводить его въ свое ротовое отверстіе. Съ помощью губъ и пищевода активнѣе опредѣляетъ пригодность добычи. Если она не годна, то выбрасывается, при чемъ оказывается окруженной слизью; если же добыча годится,

¹⁾ G. Lewis, Sea-side studies. Edinburgh and London, 1858.

²⁾ Zoologischer Anzeiger, 1880, стр. 260; 1882, стр. 310.

то актинія препровождаетъ ее въ свою большую гастральную полость и окружаетъ ее множествомъ мезентеріальныхъ нитей. Пслѣднія пронизываютъ ее во всѣхъ направленіяхъ, и такъ какъ эпителиальныя клѣтки этихъ нитей способны выпускать амебоидные отростки, то они схватываютъ пищевыя частицы и препровождаютъ ихъ тотчасъ во внутрь своей протоплазмы. Процессъ



Фиг. 10. Продольный разрѣзъ актиніи (по Голларду).



Фиг. 11. Актинія, проглотившая карминъ, скопленный въ мезентеріальныхъ нитяхъ.

этотъ производится съ такой тщательностью, что актинія можетъ совершенно опорожнить креветку и отбросить одну ея скорлупу.

Эпителий мезентеріальныхъ нитей служитъ, слѣдовательно, органомъ пищеваренія актиній. Питательныя части добычи переходятъ внутрь эпителиальныхъ амебоидныхъ клѣтокъ и подвергаются въ нихъ строго внутриклѣточному пищеваренію. Если къ мускуламъ креветки или къ другой пици прибавить немного порошка кармина или синяго лакмуса, то мезентеріальныя нити поглощаютъ и ихъ, при чемъ окрашиваются.

Поглотивши карминъ, онъ принимаетъ ярко розовую окраску (фиг. 11), а синій лакмусъ придаетъ имъ розово-фіолетовый цвѣтъ. Эта переменна окраски внутри клѣтокъ нитей указываетъ на явно кислую реакцію ихъ содержимаго ¹⁾. Когда къ переваривающимъ

¹⁾ Metchnikoff. Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 348.

мезентеріальнымъ нитямъ прибавить 1% растворъ нейтральной красной краски, то онѣ принимаютъ разнообразныя красныя оттѣнки (фиг. 12).

Внутриклеточное пищевареніе актиній было подтверждено нѣсколькими наблюдателями, между которыми я назову Шапо ¹⁾ и Бѣлоусова ²⁾. Но часто утверждали, что рядомъ съ внутриклеточнымъ пищевареніемъ въ мезентеріальныхъ нитяхъ, актиніи выдѣляютъ еще пищеварительныя соки въ свою желудочнокишечную полость, гдѣ пища переваривается при помощи растворимаго фермента.



Фиг. 12. Часть мезентеріальной нити актиніи, окрашенная однопроцентнымъ растворомъ нейтральной краски.

Крукенбергъ и Леонъ Фредерикъ обнаружили у актиніи ферментъ, приближающійся къ трипсину. Въ виду противорѣчивыхъ показаній, нельзя было, однако, рѣ-

шить, дѣйствуетъ ли этотъ ферментъ при энзиматическомъ пищевареніи въ жидкости желудочнокишечной полости, или же внутри клетокъ.

Съ цѣлью выяснитъ этотъ общенитересный вопросъ, Мэниль ³⁾ сдѣлалъ въ моей лабораторіи цѣлый рядъ новыхъ опытовъ надъ пищевареніемъ актиній. Онъ изучалъ этихъ животныхъ не только въ неволѣ, въ акваріумѣ, но также и на свободѣ, въ морѣ.

Такъ какъ внутриклеточное пищевареніе интересуетъ насъ особенно по сравненію съ резорбированіемъ твердыхъ тѣлъ въ тканяхъ и полостяхъ животныхъ, то Мэниль занялся перевариваніемъ актиніей красныхъ кровяныхъ шариковъ. Онъ сдѣлалъ опыты съ кровью различныхъ видовъ позвоночныхъ, но особенно съ кровяными шариками снабженными ядромъ. Эти шарики очень нѣжны и до известной степени даже мацерируются въ морской водѣ. Но, несмотря на это, они не перевариваются въ желудочнокишечной полости актиніи. Наоборотъ, они совершенно растворяются и перевариваются внутри энтодермическихъ клетокъ мезентеріальныхъ нитей. Мэниль показалъ, что фибринъ также переваривается только въ этихъ клеткахъ.

¹⁾ Bulletin de l'Académie de Belgique, т. XXV, 1893, стр. 262 и Archivès de zoologie experim., 1893, стр. 147.

²⁾ Физиологическія изслѣдованія актиній. Харьковъ, 1895.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, стр. 352.

Факты, приведенные Шапо въ пользу внѣклеточнаго пищеваренія въ желудочнокишечной полости, нисколько не подтверждаютъ его гипотезу.

По Мэнилю, они сводятся къ тому, что діастазы самой крови фиксируются фибриномъ во время образованія кровяного сгустка послѣ кровопусканія и перевариваютъ кровь.

Въ теченіе довольно долгаго времени красные шарики еще находятся внутри клѣтокъ мезентеріальныхъ нитей. При поглощеніи они имѣютъ видъ нормальныхъ, овальныхъ шариковъ, снабженныхъ ядромъ. Такъ какъ процессъ поглощенія длится нѣсколько часовъ, то очевидно, жидкость желудочнокишечной полости не была въ состояніи подѣйствовать на нихъ. Въ протоплазмѣ же энтодермическихъ клѣтокъ они округляются, стѣнки ихъ становятся проницаемыми и гемоглобинъ диффундируетъ. Онъ переходитъ сначала въ пищеварительныя вакуоли и затѣмъ отчасти выбрасывается въ общую полость тѣла. Гемоглобинъ превращается въ зеленое вещество, напоминающее желчный пигментъ. Оболочка и ядро кровяныхъ шариковъ также перевариваются и окончательно исчезаютъ.

Энтодермичныя пищеварительныя клѣтки поглощаютъ не только кровь и фибринъ, но также и частицы мускульныхъ волоконъ, зеренъ кармина и лакмуса. Послѣдніе указываютъ на явно кислую реакцію, какъ это было выше сказано.

И такъ, мезентеріальныя нити, или скорѣе ихъ энтодермическая часть, являются настоящимъ органомъ внутриклеточнаго пищеваренія актиній. Нѣкоторыя другія части энтодермы выполняютъ также эту роль, но въ незначительной степени сравнительно съ мезентеріальными нитями. Послѣднія способны поглощать и переваривать не только твердыя тѣла, но также и жидкости. Мэниль убѣдился въ этомъ, впрыскивая актиніямъ растворы красокъ: эозинъ, амміачный карминъ и т. д. Хотя именно пищеварительныя клѣтки мезентеріальныхъ нитей главнымъ образомъ поглощаютъ эти растворы, тѣмъ не менѣе то же могутъ дѣлать и другія клѣтки, между прочимъ, энтодермическія.

Такъ какъ пищевареніе происходитъ внутри энтодермическихъ клѣтокъ мезентеріальныхъ нитей и такъ какъ послѣднія легко изолировать, то Мэниль очень точно и тщательно могъ изучить явленія пищеваренія внѣ организма. Для этого онъ приготовлялъ настоя мезентеріальныхъ нитей въ морской водѣ и изучалъ ихъ дѣйствіе на разныя питательныя вещества. Онъ подтвердилъ открытіе Фредерика относительно растворимаго фермента и по-

казаль, что послѣдній перевариваетъ бѣлковыя вещества (фибринъ, свернувшійся бѣлокъ) въ нейтральной, слегка щелочной и слабо кислой средахъ. Въ этомъ отношеніи актинодіастазъ (такъ называлъ Мэниль растворимый ферментъ актиній) всего больше приближается къ папаину. Отличается онъ отъ послѣдняго своей болѣе чувствительностью къ избытку кислоты и своимъ болѣе сильнымъ дѣйствіемъ на свернутый бѣлокъ.

Актинодіастазъ хорошо перевариваетъ между 15° и 20°. Но наиболѣе благоприятная для его дѣятельности температура колеблется между 36° и 45°. Болѣе высокія температуры ослабляютъ пищеварительную силу, а нагрѣваніе до 55—60° совсѣмъ уничтожаетъ ее.

Согласно со своими предшественниками, Мэниль обнаружилъ между продуктами пищеваренія бѣлковыхъ веществъ актинодіастазомъ значительное количество пептоновъ и продуктовъ разложенія бѣлковой молекулы, каковы—тирозинъ и протенихромогенъ (Bromkôrger). Актинодіастазъ, слѣдовательно, представляетъ также нѣкоторую аналогію съ амбодіастазомъ Мутона.

Красные кровяные шарики, снабженные ядромъ у низшихъ позвоночныхъ, очень удобны для наблюденія внутриклеточнаго перевариванія ихъ въ мезентеріальныхъ нитяхъ. Мэниль также наблюдалъ ихъ перевариваніе актинодіастазомъ въ организмѣ. При этихъ условіяхъ явленія пищеваренія очень напоминаютъ внутриклеточное. Овальныя красныя кровяныя шарики курицы и гуся становятся круглыми, за тѣмъ гемоглобинъ просасывается въ окружающую жидкость. Ядро и оболочка, однако, не исчезаютъ и узнаваемы подъ микроскопомъ. Въ этомъ отношеніи мы видимъ значительную разницу съ болѣе дѣятельнымъ внутриклеточнымъ пищевареніемъ. Очевидно, что въ водномъ экстрактѣ можетъ быть обнаружена только извѣстная часть актинодіастаза, заключеннаго въ энтодермѣ мезентеріальныхъ нитей.

Мэниль давалъ однимъ и тѣмъ же актиніямъ повторныя дозы крови для того, чтобы узнать, приобретутъ ли при этомъ ихъ клетки свойство усиленно выдѣлять актинодіастазы. Но, несмотря на многочисленныя попытки, онъ не могъ установить этого; красныя шарики одинаково быстро растворялись экстрактомъ мезентеріальныхъ нитей какъ актиній, повторно питавшихся кровью, такъ и тѣхъ, которыя раньше вовсе не пробовали ея.

Послѣ всего вышеназложеннаго не можетъ быть сомнѣнія въ томъ, что внутриклеточное пищевареніе не есть „протоплазмическій“ процессъ, существенно отличающійся отъ того, который наблюдается относительно пищеварительныхъ соковъ, выдѣляе-

мыхъ въ кишечномъ каналѣ. Въ обоихъ случаяхъ мы имѣемъ дѣло съ дѣятельностью діастазовъ, обусловленной присутствіемъ растворимыхъ ферментовъ, выработанныхъ живыми клѣтками. Вся разница въ томъ, что при внутриклѣточномъ пищевареніи діастазы перевариваютъ внутри клѣтки, преимущественно въ вакуоляхъ, въ то время, какъ при внѣклѣточномъ пищевареніи явленіе это происходитъ въ полостяхъ желудочно-кишечнаго канала.

Несомнѣнно, что въ животномъ царствѣ внутриклѣточное пищевареніе представляется первичнымъ явленіемъ. Это вытекаетъ изъ факта, что оно очень распространено у самыхъ низшихъ животныхъ, какъ простѣйшія, губки, безкишечныя и турбеларіи.

Внутриклѣточное пищевареніе только шагъ за шагомъ уступало мѣсто выдѣлительному. Высшія безпозвоночныя представляютъ намъ разительный примѣръ этого. Такъ, между брюхоногими есть такія, которыя соединяютъ въ себѣ оба пищеварительныхъ способа. У *Phyllirhoë*, этого красиваго, прозрачнаго моллюска, безъ раковины, плавающаго на поверхности моря, пища сначала попадаетъ въ полость кишечнаго канала. Она предварительно переваривается выдѣленными соками; вслѣдствіе этого пища превращается въ мелкія твердыя тѣльца. Они тотчасъ схватываются амёбонднымъ эпителиемъ двухъ кишечныхъ придатковъ, расположенныхъ по обѣ стороны тѣла. Пищевареніе заканчивается внутри этихъ клѣтокъ: пища растворяется въ нихъ и готовится для резорбированія.

Если къ пищѣ прибавить зерна кармина, то ихъ за тѣмъ находятъ вмѣстѣ съ дѣйствительно питательными частицами, внутри эпителиальныхъ клѣтокъ кишечныхъ придатковъ.

Этотъ примѣръ служитъ настоящимъ звеномъ между первичнымъ внутриклѣточнымъ пищевареніемъ и усовершенствованнымъ, производнымъ—внѣклѣточнымъ. Въ той же группѣ брюхоногихъ можно прослѣдить нѣсколько ступеней этой эволюціи. У высшихъ представителей ихъ, какъ слизняки и улитки, мы видимъ уже только одно пищевареніе соками, выдѣляющимися въ кишечножелудочное содержимое. У этихъ моллюсковъ наблюдается уже объемистый, железистый органъ—печень, происшедшій, по всей вѣроятности, изъ кишечныхъ придатковъ *Phyllirhoë*.

Съ этой точки зрѣнія печень есть дѣйствительно второй органъ пищеваренія, какъ выразился Клодъ Бернаръ. Я думаю, что подробное изученіе печени моллюсковъ въ этомъ направленіи должно дать общентересные результаты.

У позвоночныхъ внутриклеточное пищевареніе совершенно, такъ сказать, исчезаетъ въ желудочнокишечномъ каналѣ. Оно окончателно смѣняется перевариваніемъ пищи посредствомъ ферментовъ выделяемыхъ соковъ. Само собой, что мы не можемъ здѣсь дать читателю сколько-нибудь полную картину этого внѣклеточнаго пищеваренія высшихъ животныхъ. Тѣмъ не менѣе слѣдуетъ указать на нѣкоторые пункты этого отправленія, установленные въ послѣдніе годы относительно добыванія пищеварительныхъ соковъ и ихъ дѣятельности.

Подобно тому, какъ внутриклеточное пищевареніе всего удобнѣе наблюдать на актиніи, такъ для изслѣдованія внѣклеточнаго— всего пригоднѣе собака. У этого всеяднаго хищника пища переваривается сильно дѣйствующими соками, которые заключаютъ цѣлый рядъ растворимыхъ ферментовъ. Желудокъ ихъ выделяетъ два фермента: сычужовый и пепсинъ.

Поджелудочная железа вырабатываетъ три діастаза, дѣйствующихъ на три главныя категоріи пищевыхъ веществъ. Это: трипсинъ, амилазъ и сапоназъ. Тонкія кишки выделяютъ особенный ферментъ, названный Павловымъ ¹⁾ энтерокиназомъ.

Всѣмъ извѣстна протеолитичная дѣятельность пепсина и трипсина, ихъ сходства и различія. Мы также нѣтъ надобности останавливаться на свойствахъ амилаза или на ферментѣ жировъ — сапоназѣ. Но энтерокиназъ представляетъ специальный интересъ для изученія иммунитета.

Павловъ поручилъ своему ученику Шеповальникову изучить пищеварительную роль кишечнаго сока до тѣхъ поръ очень мало извѣстную. Знали, что сокъ этотъ заключаетъ незначительныя дозы сахарофицирующихъ и инвертирующихъ ферментовъ, но ему все же не придавали большого общаго значенія. Шеповальниковъ ²⁾ показалъ, что мнѣніе это вполнѣ ошибочно. Кишечный сокъ выполняетъ очень существенную функцію: онъ возбуждаетъ дѣятельность трехъ ферментовъ поджелудочной железы.

Сокъ двѣнадцатиперстной кишки особенно усиливаетъ дѣйствіе трипсина. Смѣшивая его съ послѣднимъ, который и самъ по себѣ дѣятельно перевариваетъ фибринъ и бѣлки, наблюдается еще гораздо болѣе быстрое перевариваніе, чѣмъ въ одномъ этомъ панкреатическомъ сокѣ. Дѣйствіе становится отъ 3 до 13 разъ

¹⁾ Рѣчь, произнесенная въ обществѣ русскихъ врачей въ С.-Петербургѣ. Клиническая газета Боткина, 1900.

²⁾ Физиологія кишечнаго сока. С.-Петербургъ. 1899.

болѣе сильнымъ. Но съ особенной очевидностью обнаруживается роль кишечнаго сока, когда его смѣшиваютъ съ мало или вовсе недѣятельнымъ поджелудочнымъ сокомъ, какой бываетъ у недавно оперированныхъ собакъ. Такъ, поджелудочный сокъ, который вовсе не дѣйствовалъ на бѣлокъ, быстро перевариваетъ его, когда къ нему прибавляютъ извѣстное количество сока двѣнадцатиперстной кишки. Даже когда Шеповальниковъ смѣшивалъ 500 к. с. недѣятельнаго поджелудочнаго сока пополамъ съ водою или съ щелочнымъ растворомъ и прибавлялъ всего каплю кишечнаго сока, смѣсь эта все еще обнаруживала явное пищеварительное дѣйствіе на свернутый бѣлокъ.

Если, вмѣсто панкреатическаго сока, взять водный или глицеринный экстрактъ поджелудочной железы, который самъ по себѣ имѣетъ только незначительное пищеварительное дѣйствіе на бѣлокъ, и прибавить къ нему кишечный сокъ — пищевареніе немедленно совершается. Если допустить съ нѣкоторыми физиологами, что бездѣйствіе поджелудочной железы зависитъ отъ замѣны трипсина зимогеномъ, то можно было бы придти къ выводу Шеповальникова, что „кишечный сокъ обладаетъ свойствомъ превращать зимогенъ въ трипсинъ, и что превращеніе это дѣлается гораздо значительнѣе, чѣмъ съ кислотами или съ кислородомъ воздуха“ (стр. 137).

Кишечный сокъ, взятый безразлично въ какой части тонкихъ кишокъ, имѣетъ несомнѣнно благопріятное дѣйствіе на перевариваніе крахмала поджелудочнымъ сокомъ. Но дѣйствіе это гораздо слабѣе, чѣмъ на трипсинъ, и еще слабѣе вліяетъ на омыленіе жировъ. Въ послѣднемъ главную роль играетъ желчь. Она также усиливаетъ дѣятельность поджелудочнаго сока, но въ другомъ направленіи, чѣмъ кишечный сокъ, дѣйствуя преимущественно на перевариваніе жирныхъ веществъ.

Дѣйствіе желчи на поджелудочное пищевареніе нисколько не уничтожается отъ нагрѣванія до кипяченія. Наоборотъ, кишечный сокъ при этомъ совершенно теряетъ свое возбуждающее дѣйствіе. Павловъ выводитъ изъ этого, что въ кишечномъ сокѣ надо допустить присутствіе растворимаго фермента, разрушающагося отъ нагрѣванія. Онъ предлагаетъ назвать его энтерокиназомъ. Послѣдній самъ по себѣ не перевариваетъ ни одного изъ пищевыхъ веществъ, но дѣйствуетъ какъ ферментъ для ферментовъ поджелудочной железы.

Делезенъ повторилъ въ Пастеровскомъ институтѣ опыты Шеповальникова. Онъ подтвердилъ точность его результатовъ и

прибавилъ къ нимъ новыя данныя, очень существенныя не только для физиологiи пищеваренiя, но также и для изученiя невосприимчивости. Въ опытахъ Делезена энтерокиназа оказался настоящимъ ферментомъ. Онъ осаждается тѣми же веществами (коллоидемъ, фосфорно-кислой известью, алкоголемъ), которыя служатъ при добыванiи большинства извѣстныхъ пищеварительныхъ ферментовъ; онъ чувствителенъ къ высокимъ температурамъ. Уже при 65° онъ становится значительно менѣ дѣятельнымъ. Энтерокиназа имѣетъ еще одно общее свойство съ растворимыми ферментами, представляющее для насъ особый интересъ: это — та легкость, съ которой онъ фиксируется на фибринѣ. При помощи фибриновыхъ хлопьевъ можно въ короткое время освободить жидкость отъ всего энтерокиназа, который заключенъ въ ней. Эта фиксирующая способность очень существенна для роли, которую играетъ энтерокиназа при пищеваренiи. Фибринъ, на которомъ онъ фиксировался, очень жадно поглощаетъ трипсинъ. Когда въ растворъ трипсина вводятъ, съ одной стороны, хлопья фибрина, пропитанныя энтерокиназомъ, а съ другой, такія, которыя не были въ соприкосновенiи съ этимъ ферментомъ, то первыя хлопья очень быстро перевариваются, вторыя же остаются неперевавленными.

Фибринъ, фиксировавшiй энтерокиназу, способенъ освободить жидкость отъ трипсина; наоборотъ, фибринъ который не былъ подверженъ дѣйствию кишечнаго сока, оставляетъ трипсинъ почти нетронутымъ.

Въ высшей степени важно познакомиться съ происхожденiемъ энтерокиназа кишечнаго сока. Вытекая изъ фистулы, послѣднiй содержитъ слизь и много остатковъ разныхъ клѣтокъ. Но какiе же элементы производятъ этотъ столь замѣчательный ферментъ? Делезенъ получилъ очень точный отвѣтъ относительно этого. Энтерокиназа не находится въ слизи и не выдѣляется кишечными железами, но происходитъ изъ лимфондныхъ органовъ.

Если тщательно вымыть водой тонкiя кишки собаки, взятыя натошакъ, то удастся освободить ихъ отъ преушествующаго энтерокиназа. Тогда удаляютъ Пейэровскiя бляшки и обрабатываютъ ихъ, такъ же какъ и другiя части тонкихъ кишекъ, хлороформной водой. Послѣдняя растворяетъ энтерокиназу такъ же, какъ и другiе растворимые ферменты. Оказывается, что именно Пейэровскiя бляшки доставляютъ энтерокиназу, между тѣмъ какъ остальные части кишекъ, Либеркюневскiя железы включительно, не даютъ его.

Какъ извѣстно, Пейэровскiя бляшки — лимфондные органы, со-

держашіе большое количество одноядерныхъ амeboидныхъ клѣтокъ. Элементы эти могутъ даже поглощать и переваривать постороннія тѣла. Поэтому неудивительно, что Делезену удалось найти энтерокиназу въ мезентеріальныхъ железахъ нѣсколькихъ млекопитающихъ (собаки, свиньи, кролика). Железы эти, обработанныя по вышеописанному способу, даютъ вещество, способствующее дѣйствию трипсина точно такъ, какъ кишечный сокъ.

Получивши этотъ результатъ, Делезенъ¹⁾ поставилъ вопросъ, не заключаютъ ли также энтерокиназа одноядерные бѣлые шарики, такъ тѣсно связанные съ одноядерными клѣтками лимфоидныхъ органовъ? Съ цѣлью отвѣтить на это, онъ бралъ экссудаты, богатые одноядерными лейкоцитами; онъ нашелъ и въ нихъ тотъ же растворимый ферментъ. Болѣе того: лейкоцитарный слой крови оказался также способнымъ очень энергично усилить дѣятельность трипсина.

Результаты прежнихъ опытовъ Шиффа и Герцена относительно благопріятной роли экстракта селезенки на панкреатическое пищевареніе — очевидно должны быть поставлены рядомъ съ вышеописаннымъ.

Дѣйствительно, одноядерныя клѣтки селезенки, такъ же какъ и Пайеровскихъ бляшекъ и мезентеріальныхъ железъ, содержатъ вещество, дѣйствующее какъ энтерокиназа. Делезенъ вполне доказалъ это.

Во внутриклѣточномъ пищевареніи всего труднѣе было обнаружить химическую сторону. Чисто физиологическая же дѣятельность, какъ чувствительность пищеварительныхъ клѣтокъ, амeboидныя движенія ихъ протоплазматическихъ отростковъ, наоборотъ, такъ очевидны, что это подало даже поволю разсматривать внутриклѣточное пищевареніе, какъ „протоплазматическое“ или чисто „жизненное“ явленіе.

Обратный примѣръ представляетъ намъ внѣклѣточное пищевареніе помощью выделяемыхъ соковъ. Здѣсь кидается въ глаза химическая сторона, въ то время какъ физиологическая болѣе или менѣе глубоко скрыта. Тѣмъ не менѣе, благодаря позднѣйшимъ успѣхамъ и особенно работамъ школы Павлова въ С.-Петербурѣ, вопросъ этотъ значительно разъяснился.

Выдѣленіе пищеварительныхъ жидкостей слѣдуетъ опредѣленнымъ законамъ, въ которыхъ преобладаетъ рефлекторное дѣйствіе нервной системы. По выраженію Павлова, изученіе слюноотдѣленія

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

гораздо богаче сапоназомъ и бѣднѣе амилазомъ и трипсиномъ. Говядина вызываетъ выдѣленіе поджелудочнаго сока, менѣе богатаго амилазомъ чѣмъ сокъ, реагирующий на хлѣбъ, но содержащій больше сапоназа.

Для жира выдѣляется сокъ, еще болѣе богатый сапоназомъ, чѣмъ тотъ, который вызывается хлѣбомъ и молокомъ.

Эти факты, тщательно установленные преимущественно Вальтеромъ ¹⁾, показываютъ, что панкреатическая дѣятельность хорошо регулирована въ смыслѣ примѣненія къ свойствамъ пищевыхъ веществъ. Примѣненіе это можетъ даже упрочиться. Въ то время, какъ желудокъ, какъ было сказано выше, неспособенъ подвліяніемъ опредѣленнаго режима прочно видоизмѣнить составъ выдѣляемаго имъ сока, поджелудочная железа можетъ достигнуть этого усовершенствованія.

Если кормить собаку въ теченіе нѣсколькихъ недѣль хлѣбомъ и молокомъ, и за тѣмъ перевести ее на мясной режимъ, то ея поджелудочный сокъ постепенно обогащается трипсиномъ. Одновременно съ этимъ усиленіемъ протеолитическаго фермента, поджелудочный сокъ все болѣе и болѣе бѣднѣетъ амилазомъ. Васильевъ ²⁾ выполнилъ большое число опытовъ въ этомъ направленіи и нашелъ чрезвычайно замѣчательную и постоянную приспособляемость панкреатическаго сока къ требованіямъ питанія.

Собака, привыкшая питаться хлѣбомъ и молокомъ, приспособляется къ этой пищѣ; ея поджелудочный сокъ заключаетъ все менѣе и менѣе трипсина, но за то обогащается амилазомъ. Павловъ часто замѣчалъ у собакъ большія колебанія въ составѣ ихъ поджелудочнаго сока. Онъ ставитъ это въ зависимость съ пищей, которую онъ употребляли раньше.

Нужды питанія регулируютъ не одно качество пищеварительныхъ соковъ, но и его количество. Такъ, Павловъ наблюдалъ, что собаки выдѣляютъ очень обильную и жидкую слюну, когда онъ давалъ имъ кислыя или горькія вещества, вообще такія, которыя онѣ не любятъ. Наоборотъ, пища, или даже одинъ видъ ея, вызывалъ выдѣленіе густой очень слизистой слюны. Въ первомъ случаѣ роль слюны заключалась по возможности въ разбавленіи вредныхъ веществъ, а во второмъ — въ облегченіи проглатыванія пищи.

Вообще, организмъ склоненъ вырабатывать большее количество пищеварительныхъ ферментовъ, чѣмъ ихъ надо для пищеваренія.

¹⁾ Archives des sciences biologiques, St.-Petersbourg, т. VII, 1899, стр. 1.

²⁾ Archives des sciences biologiques, St.-Petersbourg, т. II, 1893, стр. 219.

Этимъ, вѣроятно, объясняется, что они часто встрѣчаются въ пищеварительнаго канала. Изъ всѣхъ ферментовъ съ особенной тщательностью были обнаружены пепсинъ и амилазъ въ мочѣ человѣка и нѣкоторыхъ млекопитающихся, а именно собаки. Мы имѣемъ менѣе данныхъ относительно сычуговаго фермента и трипсина. Но такъ какъ нѣкоторые ферменты, какъ амилазъ и трипсинъ, могутъ имѣть различное происхожденіе въ организмѣ, то выдѣленіе ихъ черезъ мочу имѣетъ меньше значеніе для излагаемаго мною положенія, чѣмъ выдѣленіе въ нее пепсина.

Брюкке обнаружилъ пепсинъ въ мочѣ ровно 40 лѣтъ тому назадъ. Его находятъ всего чаще въ утренней мочѣ; наоборотъ, она отсутствуетъ въ послѣобѣденной. Лео и Сенаторъ ¹⁾ нашли одни слѣды пепсина у итальянца Четти во время его голоданія. Но на другой же день послѣ того, какъ онъ сталъ снова ѣсть, они нашли уже значительное количество этого фермента въ его мочѣ.

Изъ всѣхъ вышензложенныхъ данныхъ вытекаетъ, что пепсинъ, находящійся въ крови и переходящій оттуда въ мочу, можетъ происходить только изъ желудка. Такъ какъ онъ не представляетъ никакой пользы для организма, то приходится допустить, что часть этого фермента, выдѣляемаго желудкомъ и не употребленнаго для пищеваренія, отбрасывается, какъ излишекъ.

Изученіе пищеварительной способности животныхъ разъясняетъ намъ большое число фактовъ, въ высшей степени важныхъ для пониманія иммунитета. Внутриклеточное пищевареніе, столь распространенное у низшихъ животныхъ, тѣсно связано съ явленіями, происходящими при разрушеніи микробовъ внутри организма.

Внѣклеточное пищевареніе знакомитъ насъ съ многочисленными фактами прогрессивной приспособляемости, подобной той, которая наблюдается при искусственномъ иммунитѣ.

Разсматривая внутриклеточное и выдѣлительное пищевареніе въ ихъ общихъ чертахъ, мы видимъ, что химическіе процессы обоихъ подчинены вліянію живыхъ частей организма. У низшихъ животныхъ — химическая сторона пищеваренія управляется протоплазмой амёбоидныхъ клѣтокъ. У высшихъ — эта роль принадлежитъ очень сложному аппарату, въ которомъ преобладающее значеніе имѣетъ нервная система.

¹⁾ Virchow's Archiv. Дополненіе къ т. CXXXI, 1893, стр. 142. Вопросъ о мочевыхъ ферментахъ изложенъ у Neubauer и Vogel: Analyse des Harns. 10-е изданіе 1898, стр. 599.

Глава IV.

Обратное впитываніе элементовъ.

Пищевареніе въ тканяхъ. Резорбированіе клѣтокъ у безпозвоночныхъ. Резорбированіе красныхъ шариковъ фагоцитами позвоночныхъ. Фагоциты. Различныя виды этихъ клѣтокъ. Макрофаги и микрофаги. Роль первыхъ въ резорбированіи организованныхъ элементовъ. Пищеварительная способность макрофагныхъ органовъ. Раствореніе красныхъ шариковъ кровяными серумами. Два вещества, дѣйствующія при гемолизѣ. Макроцитазъ и фиксаторъ. Аналогія послѣдняго съ энтерокиназомъ. Выдѣленіе макроцитаза во время фаголиза. Устраненіе фаголиза. Резорбированіе сперматозоидовъ. Присутствіе фиксаторовъ въ плазмѣ. Происхожденіе фиксаторовъ.

Обыкновенно думаютъ, что пищевыя вещества неизбежно должны сначала подвергнуться вліянію желудочнокишечныхъ соковъ для того, чтобы мочь служить для питанія организма. Это очень старинное мнѣніе, опирающееся на хорошо извѣстный опытъ Шиффа. Послѣдній однимъ животнымъ впрыскивалъ въ вены растворъ тростниковаго сахара и яичнаго бѣлка, а другимъ—тѣ же вещества, но предварительно искусственно переваренныя.

Въ первомъ случаѣ они переходили въ мочу; во второмъ же это наблюдалось только при впрыскиваніи очень большихъ количествъ этихъ веществъ.

На парижскомъ международномъ медицинскомъ конгрессѣ 1900 года подробно обсуждался вопросъ о внѣклеточномъ пищевареніи ¹⁾. Было признано, что жиры, впрыснутые въ подкожную клетчатку, поглощаются организмомъ, по крайней мѣрѣ, отчасти. Наоборотъ, этимъ путемъ никогда не резорбируются углеводы и бѣлки. Можетъ быть, это и вѣрно съ точки зрѣнія клинической

¹⁾ Comptes rendus du XIII Congrès Médecine. Paris 1901. Leube. Ueber extrabuccale Ernährung. Deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts. I, стр. 64.

медицины; но, тѣмъ не менѣе, въ принципѣ приходится допустить, что столь разнообразныя вещества, вводимыя въ организмъ, помимо желудочнокишечнаго пути, должны, однако, претерпѣвать глубокія измѣненія.

Если лабораторнымъ животнымъ впрыснуть подъ кожу или въ брюшную полость молоко, кровяную сыворотку или яичный бѣлокъ, т. е. жидкости, весьма богатыя бѣлковыми веществами, то онѣ исчезнутъ черезъ извѣстный срокъ. Въ то же время въ организмѣ произойдутъ перемѣны, указывающія на глубокое измѣненіе введенныхъ въ него веществъ.

Борде ¹⁾ замѣтилъ, что послѣ впрыскиванія коровьяго молока въ брюшную полость морскихъ свинокъ, серумъ послѣднихъ приобрѣтаетъ новое свойство: въ соединеніи съ коровьимъ молокомъ онъ даетъ творожистый осадокъ, чего никогда не производитъ серумъ нормальныхъ свинокъ.

Ф. Чистовичъ ²⁾ получилъ богатый бѣлковый осадокъ, смѣшивая угриный серумъ съ кровяной сывороткой животныхъ, предварительно привитыхъ угринымъ же серумомъ.

Маіерсъ ³⁾ и Уленгутъ ⁴⁾ нашли, что прививка яичнаго бѣлка кролику производить тѣ же измѣненія въ ихъ кровяномъ серумѣ. Особенный интересъ представляютъ для насъ изслѣдованія послѣдняго изъ этихъ наблюдателей. Онъ установилъ, во-первыхъ, что, послѣ впрыскиванія яичнаго бѣлка въ брюшную полость кролика, въ кровяной сывороткѣ послѣдняго появляется вещество, осаждающее бѣлокъ *in vitro*. Кромѣ того, онъ вызвалъ эту же способность въ крови кроликовъ, которыхъ заставлялъ поѣдать большое количество куринаго бѣлка. Послѣ 24 дней такого режима кроличій серумъ осаждалъ яичный бѣлокъ *in vitro*. Этотъ примѣръ доказываетъ, что между слѣдствіями кишечнаго пищеваренія и всасыванія тканями существуетъ большая аналогія. Уленгутъ отмѣчаетъ фактъ, что впрыскиваніе куринаго бѣлка въ брюшную полость кроликовъ очень благопріятно дѣйствовало на нихъ.

Мы уже знакомы съ извѣстнымъ числомъ подобныхъ примѣровъ. Всѣ они указываютъ на то, что пищевыя вещества, введенныя въ брюшную полость или подъ кожу, остаются тамъ болѣе или менѣе продолжительное время и подвергаются измѣненіямъ подъ вліяніемъ организма.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 406.

²⁾ Id. 1899, т. XIII, стр. 225.

³⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1900, т. XXVIII, стр. 237.

⁴⁾ Deutsche Medicin. Wochenschrift, 1900, стр. 734.

Многочисленные опыты показали, что вещества эти никогда не выдѣляются почками, не будучи видоизмѣненными. Недавно, въ моей лабораторіи, Линдеманъ ¹⁾ и Нефедьевъ ²⁾ установили, что нормальная кровяная сыворотка, впрыснутая подъ кожу животныхъ, или вовсе не вызываетъ альбуминуриі, или производитъ ее въ незначительной степени и очень кратковременно.

Способъ, посредствомъ котораго организмъ видоизмѣняетъ пищевыя вещества, введенныя въ него помимо кишечнаго пути, еще недостаточно извѣстенъ и не легко опредѣлимъ. Наоборотъ, очень точно извѣстно, что всякое впрыскиваніе серума, яичнаго бѣлка, молока или жировыхъ веществъ сопровождается довольно значительнымъ асептичнымъ воспаленіемъ на мѣстѣ прививки этихъ веществъ. Изъ этого можно бы вывести, что организмъ внѣ желудочнокишечнаго канала перевариваетъ пищу посредствомъ воспалительной реакціи. Чтобы лучше опредѣлить явленія, наблюдаемыя при этомъ, слѣдуетъ заняться сначала не жидкими веществами, а организованными элементами, введенными въ ткани и полости.

Начнемъ съ пизшихъ животныхъ, у которыхъ какъ анатомическая, такъ и функціональная организація гораздо проще, чѣмъ у позвоночныхъ.

Въ 4-й главѣ своей „Сравнительной патологіи воспаленія“ я уже изложилъ процессъ пищеваренія губокъ. Пищевыя вещества въ видѣ мелкихъ организмовъ подвергаются одинаковой участи, проникли ли они внутрь губки сквозь ея многочисленныя поры, или черезъ разрывъ стѣнки ея тѣла. Въ обоихъ случаяхъ ихъ схватываютъ мерцательныя или амебондныя клѣтки, поглощающія пищу и переваривающія ее внутри себя. Эти два вида клѣтокъ, относящихся къ категоріи фагоцитовъ, весьма сходны между собою. Можно утверждать поэтому, что пищевареніе и резорбированіе у губокъ представляютъ очень близкія явленія.

При переходѣ къ нѣскольکو высшимъ безпозвоночнымъ — къ медузамъ или нѣкоторымъ другимъ безкишечнымъ, также еще наблюдается большая аналогія между настоящимъ пищевареніемъ внутри эпителиальныхъ клѣтокъ энтодермы и резорбированіемъ постороннихъ тѣлъ, проникшихъ внѣкишечнымъ путемъ въ промежуточную ткань. Въ послѣдней амебондныя клѣтки, выполняющія функцію фагоцитовъ, поглощаютъ и перевариваютъ проникшія извнѣ вещества.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1900, т. XIV, стр. 49.

²⁾ Ibid. 1901, т. XIV, стр. 17.

Намъ незначѣмъ разсматривать всѣ ступени усовершенствованія безпозвоночныхъ по отношенію къ резорбированію постороннихъ тѣлъ, тѣмъ болѣе, что этотъ вопросъ былъ уже разсмотрѣнъ и въ моемъ „Курсѣ о воспаленіи“. Выберемъ только нѣсколько наиболѣе обыкновенныхъ и извѣстныхъ представителей безпозвоночныхъ и остановимся немного на явленіяхъ, происходящихъ въ ихъ организмѣ, послѣ введенія въ него небольшого количества красныхъ кровяныхъ шариковъ, снабженныхъ ядромъ ¹⁾.

Впрыснемъ капельку дифибринированной гусиной крови подъ кожу улитки, а другую—подъ кожу личинки хруща. Красные шарики распредѣлятся въ ихъ кровяной жидкости; сама по себѣ она не въ состояніи видоизмѣнить ихъ, но уже черезъ нѣсколько часовъ лейкоциты обонхъ выбранныхъ нами безпозвоночныхъ, поглотятъ извѣстное количество красныхъ кровяныхъ шариковъ гуся. На другой день, хотя кровяная плазма еще и будетъ содержать нѣсколько нетронутыхъ кровяныхъ шариковъ, но большинство ихъ уже поѣдено лейкоцитами (фиг. 13).

Красные шарики претерпѣваютъ постоянныя и значительныя измѣненія внутри лейкоцитовъ. У улитки они становятся круглыми, а стѣнки ихъ — проницаемыми. Вакуоли, образовавшіяся вокругъ поглощенныхъ красныхъ шариковъ, содержатъ растворенный гемоглобинъ (фиг. 14). Часть его переходитъ въ ядро красныхъ шариковъ, что указываетъ на глубокія измѣненія, которымъ подверглось и оно (фиг. 14). Многія ядра опоражниваются и отъ нихъ остается одинъ периферическій слой. Какъ послѣдній, такъ и оболочка красныхъ шариковъ всего долѣе противодѣйствуютъ вліянію лейкоцитовъ и еще долго наблюдаются въ нихъ. Иногда лейкоциты улитки, поглотившіе одинъ или нѣсколько красныхъ шариковъ, сами становятся добычею другихъ лейкоцитовъ.

Явленія резорбированія красныхъ шариковъ гуся у личинки жука сходны съ только что описанными: здѣсь также красные шарики остаются нетронутыми въ плазмѣ и измѣняются только послѣ поглощенія лейкоцитами. Гемоглобинъ диффундируетъ въ лейкоцитѣ, между тѣмъ какъ ядро и оболочка еще очень долго сопротивляются (фиг. 15). Они теряютъ свой нормальный видъ, сѣживаются и превращаются въ неправильную массу бураго пигмента, остающагося въ теченіе недѣль внутри лейкоцитовъ (ф. 16).

¹⁾ Резорбированіе красныхъ шариковъ фагоцитами личинки морской звѣзды (*Viripparia*) и *Phyllirhoë* было описано въ моей статьѣ о внутриклеточномъ пищевареніи безпозвоночныхъ въ *Arbeiten d. Zool. Inst. J. V.*, 1883, стр. 141.

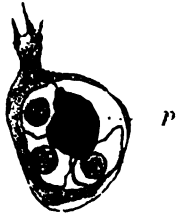
Тѣ же явленія наблюдаются при повторныхъ впрыскиваніяхъ гусиной крови улиткамъ или личинкамъ жука: красные шарики



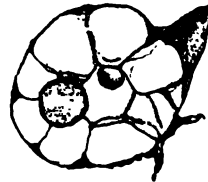
Фиг. 13. Лейкоциты личинки майскаго жука, заключающіе шарики гуся.



Фиг. 14. Свободные и поглощенные лейкоцитами улитки (*Helix pomatia*), красные шарики гуся, чрезъ сѣтки, послѣ впрыскиванія крови гуся.



Фиг. 15. Лейкоцитъ личинки майскаго жука, чрезъ недѣлю послѣ послѣдняго впрыскиванія крови гуся.



Фиг. 16. Лейкоцитъ изъ брюшной полости золотой рыбки, послѣ поглощенія красныхъ шариковъ морской свинки.

остаются неприкосновенными въ плазмѣ и претерпѣваютъ выше описаннаго измѣненія внутри лейкоцитовъ. Измѣненія эти сравнимы съ тѣми, которыя были описаны нами въ предыдущей главѣ по поводу внутриклеточнаго пищеваренія красныхъ шариковъ въ кишечныхъ клеткахъ планарій.

Въ обоихъ случаяхъ красные шарики схватываются амебодными клѣтками и подвергаются вліянію ихъ содержимаго. Въ кишечныхъ фагоцитахъ планарій, такъ же какъ и въ фагоцитахъ (лейкоцитахъ) крови улитокъ и личинокъ жука, — гемоглобинъ, диффундируетъ сквозь стѣнки красныхъ шариковъ, при чемъ наиболѣе отпора представляютъ ядро и оболочка. Остатки ихъ, пропитанные гемоглобиномъ, бурѣютъ какъ у планарій, такъ и у личинки жука, и въ меньшей степени у улитки. Наиболѣе видимая разница заключается въ образованіи выдѣлительныхъ вакуоль, которыя у планарій содержатъ конкременты и отсутствуютъ въ фагоцитахъ крови безпозвоночныхъ. Но мы тѣмъ менѣе имѣемъ право придавать этому отличію существенное значеніе, что явленія, наблюдаемая у актиній, поглощающихъ красные шарики своими амебодными энтодермическими клѣтками, помимо выдѣлительныхъ вакуолей, во всемъ совершенно сравнимы съ описанными у планарій.

Въ этихъ двухъ послѣднихъ примѣрахъ мы имѣемъ дѣло съ настоящимъ внутриклѣточнымъ пищевареніемъ. Поэтому приходится отнести къ той же категоріи явленій и измѣненій, претерпѣваемые красными шариками внутри фагоцитовъ крови улитки и личинки жука.

Но для болѣе полнаго изученія внутриклѣточного пищеваренія фагоцитовъ крови необходимо перейти къ животнымъ болѣе крупнымъ и выше организованнымъ, чѣмъ улитки и личинки жука. Возьмемъ сначала примѣръ между низшими, хладнокровными животными.

Впрыснемъ въ брюшную полость золотой рыбки (*Cyprinus auratus*) немного (0,25 к. с.) крови морской свинки. Красные шарики послѣдней не претерпѣваютъ никакихъ уловимыхъ измѣненій въ перитонеальной жидкости. Но многочисленные фагоциты, находящіеся въ ней, схватываютъ ихъ и поглощаютъ точно такъ же, какъ это было описано относительно фагоцитовъ крови безпозвоночныхъ, или кишечныхъ фагоцитовъ планарій и актиній по отношенію къ краснымъ шарикамъ гуся. Каждый лейкоцитъ золотой рыбки поглощаетъ по нѣскольку красныхъ шариковъ и перевариваетъ ихъ внутри себя. Строма красныхъ шариковъ при этомъ становится проницаемой; гемоглобинъ просачивается въ пищевыя вакуоли и черезъ болѣе или менѣе продолжительное время все растворяется и обезцвѣчивается. Такъ какъ красные шарики цѣликомъ и безслѣдно перевариваются, то здѣсь не получается бураго пигмента, какъ у вышеупомянутыхъ безпозвоночныхъ. Это за-

виситъ, вѣроятно, съ одной стороны, отъ меньшей сопротивляемости безъядерныхъ красныхъ шариковъ млекопитающихъ, а съ другой — отъ болѣе развитой пищеварительной способности рыбьихъ лейкоцитовъ.

Послѣ нѣсколькихъ впрыскиваній крови морской свинки въ брюшную полость золотой рыбки, перитонеальная жидкость послѣдней приобретаетъ новыя свойства ¹⁾.

Если взять, черезъ 15 дней послѣ перваго впрыскиванія, немного перитонеальнаго эксудата золотой рыбки, съ каплею всплывшаго на поверхность его серума, и прибавить къ этой жидкости красные шарики морскихъ свинокъ, то они немедленно и очень сильно агглютинируются ею.

Вскорѣ же всѣ красные шарики съ большой быстротой растворяются въ этой жидкости. Такое новое свойство, не существующее у непривитыхъ рыбъ, наблюдается также въ кровяномъ серумѣ карасей, привитыхъ кровью морскихъ свинокъ. Опытъ очень хорошо удается при температурѣ 18 — 19°.

Такъ какъ раствореніе красныхъ шариковъ въ серумѣ совершенно подобно тому, которое наблюдается внутри лейкоцитовъ золотой рыбки, то мы въ правѣ предположить, что въ обоихъ случаяхъ оно производится однимъ и тѣмъ же веществомъ.

И такъ какъ растворяющая или гемолитичная способность серума получается только въ результатъ перевариванія красныхъ шариковъ внутри лейкоцитовъ, то становится вѣроятнымъ, что растворяющее вещество есть нечто иное, какъ внутриклеточный ферментъ, происходящій изъ лейкоцитовъ.

Вопросъ, къ которому мы приступили, имѣетъ существенное значеніе въ изслѣдованіи рассасыванія и зависящихъ отъ него явленій иммунитета.

Поэтому необходимо долѣе остановиться на разборѣ его.

Съ этой цѣлью мы должны прежде всего сдѣлать обзоръ процессовъ, сопровождающихъ резорбированіе у высшихъ животныхъ и продолжать разсмотрѣніе измѣненій крови, впрыснутой въ организмъ, или излившейся изъ сосудовъ, въ различныя части его.

Это изученіе облегчается многочисленными опытами, сдѣланными анатоми-патологами съ цѣлью выяснить дальнѣйшую судьбу кровонзліяній, такъ часто встрѣчаемыхъ въ различныхъ болѣзняхъ.

¹⁾ Мнѣ удалось наблюдать гемолитичное свойство серума золотой рыбки только послѣ 3-го впрыскиванія крови морской свинки.

Давно уже извѣстно, что очаги кожныхъ, мозговыхъ и другихъ кровоизліяній, или гепатизированныя легкія, содержатъ большое количество клѣтокъ, заключающихъ красные шарикки.

Какъ было упомянуто въ предыдущей главѣ, эти элементы ничто иное какъ амебоидныя клѣтки, поглотившія красные шарикки.

Мы обязаны главнымъ образомъ Ланггансу ¹⁾ подробнымъ изученіемъ явленій вызванныхъ искусственнымъ кровоизліяніемъ въ подкожной ткани голубей, кроликовъ и морскихъ свинокъ. Вскорѣ за кровоизліяніемъ всегда слѣдуетъ эксудативное воспаленіе, во время котораго лейкоциты стекаются во множествѣ и поглощаютъ красные шарикки. Послѣдніе видоизмѣняются внутри ихъ; образуютъ пигментъ и въ концѣ концовъ совсѣмъ исчезаютъ. У млекопитающихъ пигментъ этотъ бурый или коричневатый, какъ у планарій и у личинки хруща. У голубя онъ зеленый и вполнѣ сходенъ съ тѣмъ, который былъ описанъ у активій. Въ сущности наблюдается большая аналогія между резорбированіемъ красныхъ шариковъ и настоящимъ внутриклѣточнымъ перевариваніемъ красныхъ же шариковъ кишечными клѣтками безпозвоночныхъ.

Но какова природа амебоидныхъ элементовъ, принимающихъ участіе въ резорбированіи крови, излившейся въ ткани? Во время изслѣдованій Ланггансу еще не умѣли достаточно различать эти клѣтки. Вопросъ о нихъ былъ разобранъ только съ тѣхъ поръ, какъ Эрлихъ сдѣлалъ свою классическую работу относительно бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Ему удалось, съ помощью различныхъ анилиновыхъ красокъ, установить у позвоночныхъ нѣсколько опредѣленныхъ группъ лейкоцитовъ.

Мы можемъ не останавливаться слишкомъ долго на этомъ вопросѣ, такъ какъ онъ уже былъ рассмотрѣнъ въ 8 главѣ моихъ лекцій о воспаленіи. Но, прежде чѣмъ приступить къ разбору внутреннихъ явленій расасыванія клѣтокъ какъ его понимаютъ въ настоящее время, необходимо бросить бѣглый взглядъ на различныя разновидности амебоидныхъ клѣтокъ у позвоночныхъ.

Между амебоидными элементами въ видѣ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, надо отмѣтить неподвижныя амебоидныя клѣтки. Онѣ являются окончательно прикрѣпленными въ различныхъ областяхъ тѣла; но это нисколько не мѣшаетъ имъ выдвигать амебоидные отростки въ различныхъ направленіяхъ и схватывать ими

¹⁾ Virchow's Archiv. T. XLIX, 1870, p. 66.

какъ постороннія тѣла, такъ и другіе элементы того же организма. Къ категоріи неподвижныхъ амебондныхъ клѣтокъ относятся: нервныя клѣтки, крупныя клѣтки селезеночной пульпы и лимфатическихъ железъ, нѣкоторыя эндотеліальныя клѣтки, клѣтки нервныхъ оболочекъ и можетъ быть нѣкоторыя клѣтки соединительной ткани. Всѣ онѣ могутъ, по крайней мѣрѣ, при извѣстныхъ условіяхъ, поглощать постороннія тѣла и слѣдовательно выполнять функцію фагоцитовъ. Кромѣ клѣтокъ нервныхъ центровъ, всѣ остальные неподвижные фагоциты имѣютъ мезодермическое происхожденіе. Много спорятъ о томъ, способны ли дѣйствительно извѣстные отростки нервныхъ клѣтокъ схватывать постороннія тѣла и переносить ихъ въ свое клѣточное содержимое. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, они несомнѣнно выполняютъ эту функцію.

Такъ, бациллы проказы ¹⁾ могутъ проникать внутрь клѣтокъ нервныхъ узловъ и спинного мозга только благодаря амебонднымъ движеніямъ этихъ клѣтокъ. Мы можемъ не останавливаться на этомъ вопросѣ, такъ какъ фагоцитарная способность нервныхъ клѣтокъ не играетъ никакой роли въ резорбированіи клѣтокъ. Наоборотъ, клѣтки певроглии принимаютъ значительное участіе въ этомъ процессѣ и въ настоящее время ихъ фагоцитарная дѣятельность признана большимъ числомъ наблюдателей ²⁾.

Очень долго смотрѣли на большія клѣтки, поглощающія пылъ въ дыхательныхъ путяхъ, какъ на эпителиальныя клѣтки, способныя захватывать копотъ, микробы и другія постороннія тѣла. Но, со времени изслѣдованій Н. Я. Чистовича (сдѣланныхъ 12 лѣтъ тому назадъ въ моей лабораторіи) стало яснымъ, что элементы эти ничто иное, какъ бѣлые шарики, эмигрировавшіе въ дыхательныя пузырьки и бронхи.

По всей вѣроятности, то же относится и къ звѣздчатымъ клѣткамъ печени, извѣстнымъ подъ именемъ клѣтокъ Купффера. Этотъ авторъ сначала описалъ ихъ, какъ нервныя клѣтки съ длинными отростками; впоследствии же нѣсколько наблюдателей признали ихъ эндотеліальными клѣтками кровяныхъ сосудовъ печени.

Самъ Купфферъ ³⁾ присоединился къ этой точкѣ зрѣнія и въ своей недавно напечатанной монографіи звѣздчатыхъ клѣтокъ онъ описываетъ ихъ, какъ эндотеліальныя клѣтки, сохранившія

¹⁾ Судакевичъ. Beiträge zur patholog. Anatomie. Ziegler. т. II, стр. 129 и Babes, Untersuchungen über den Leprabacillus. Berlin. 1898, стр. 58.

²⁾ Marinesco. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1896, стр. 726.

³⁾ Archiv für microscopische Anatomie, 1899, т. LIV, стр. 254.

свою независимость. Исслѣдованіе резорбированія крови, о которомъ вскорѣ будетъ рѣчь, привела меня къ предположенію, что клѣтки Купффера также ничто иное, какъ бѣлые кровяные шарики, остановившіеся въ капиллярахъ печени. Я просилъ поэтому Мениля изучить этотъ вопросъ. Его исслѣдованія еще не закончены, но онъ уже нашель, что ни у зародышей морскихъ свинокъ, ни у новорожденныхъ кроликовъ печень не заключаетъ Купфферовскихъ клѣтокъ, что говоритъ въ пользу моей гипотезы.

Несомнѣнно, что часто принимали извѣстные бѣлые шарики за эпителиальныя или соединительно-тканныя клѣтки. Но это не даетъ права вывести, чтобы элементы эти никогда не были въ состояніи выпускать амебидныхъ отростковъ и поглощать постороннія тѣла.

Однако въ пользу этого слѣдовало бы собрать новыя и неоспоримыя доказательства. Несмотря на эту неувѣренность, нужно признать вполне доказаннымъ, что извѣстныя неподвижныя амебидныя клѣтки, какъ крупныя клѣтки селезеночной мякоти, лимфатическихъ железъ и сальника — играютъ значительную роль въ резорбированіи клѣтокъ. Въ нихъ очень часто встрѣчаются элементы, наполненные красными и бѣлыми полуразрушенными шариками.

Какъ, съ одной стороны, несомнѣнно существуютъ неподвижныя клѣтки, функционирующія какъ настоящіе фагоциты, такъ съ другой, наоборотъ нѣкоторые лейкоциты безспорно не выполняютъ этой роли. Нѣсколько разъ была высказана мысль, что какіе бы то ни было клѣточные элементы, лишь бы они были молоды — способны поглощать постороннія тѣла.

Исслѣдованіе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ доказываетъ намъ какъ разъ обратное.

Самые мелкіе бѣлые кровяные шарики, встрѣчаемые въ крови и въ лимфѣ и обозначаемые обыкновенно подъ именемъ лимфоцитовъ, или маленькихъ лимфоцитовъ, заключаютъ очень мало протоплазмы и никогда не выполняютъ фагоцитарной функціи. Только позднѣе, когда они становятся старше, когда ихъ единственное и богатое хроматиномъ ядро окружается толстымъ слоемъ протоплазмы, эти лимфоциты становятся способными поглощать и резорбировать постороннія тѣла. Нѣсколько авторовъ, съ Эрлихомъ во главѣ, называютъ ихъ все-таки лимфоцитами. Другіе же относятъ ихъ къ крупнымъ одноядернымъ лейкоцитамъ. Смѣшиваніе здѣсь возможно, особенно вслѣдствіе того, что Эрлихъ описываетъ подъ именемъ большихъ одноядерныхъ лейкоцитовъ

бѣлые шарики, очень рѣдко встрѣчающіеся въ человѣческой крови и ядро которыхъ отличается способностью болѣе сильно окрашиваться.

Во избѣжаніе этого неудобства, я предлагаю обозначить большіе лимфоциты подъ именемъ макрофаговъ крови и лимфы (геммакрофаги и лимфомacroфаги). Названіе это удобнѣе чѣмъ „одноядерные лейкоциты“, тѣмъ болѣе, что между макрофагами эксудата часто встрѣчаются такіе, у которыхъ два или даже нѣсколько рѣзко отдѣльныхъ ядеръ. Гигантскія клѣтки — также ничто иное, какъ многоядерные макрофаги.

Наоборотъ, лейкоциты, которыхъ такъ часто обозначаютъ подъ названіемъ многоядерныхъ, въ дѣйствительности заключаютъ одно только ядро.

Эрлихъ, который ввелъ эту номенклатуру, самъ считаетъ ее не безупречной. Онъ еще придерживается ея только вслѣдствіе того, что она стала общеупотребительной, и потому, что думаетъ, что она не можетъ дать повода къ недоразумѣнію. Но въ своей превосходной работѣ объ анеміи, напечатанной сообща съ Лазарусомъ ¹⁾, онъ соглашается съ тѣмъ, что названіе „клѣтокъ съ полиморфнымъ ядромъ“ было бы болѣе точнымъ.

Лейкоциты этой категоріи очень многочисленны въ крови и во многихъ эксудатахъ. Они отличаются отъ макрофаговъ болѣею способностью ихъ ядра окрашиваться щелочными анилиновыми красками и извѣстной склонностью протоплазмы окрашиваться кислыми анилиновыми красками, какъ эозинъ.

Съ другой стороны, настоящіе макрофаги не заключаютъ зеренъ, между тѣмъ какъ послѣднихъ очень много въ многоядерныхъ клѣткахъ.

Эти зерна то эозинофильны, или псеидозозинофильны, то амфифильны, или, наконецъ, нейтрофильны (какъ у человѣка и лошади).

Эти двѣ главныя группы лейкоцитовъ распространены вообще между позвоночными и мы встрѣчаемъ ихъ у одного изъ низшихъ представителей этого типа — у *Ammocoetes* (личинка миноги). Макрофаги этой рыбы представляютъ всѣ главныя свойства своей категоріи (незернистая протоплазма, легко окрашивающаяся метиленовой синькой, большое ядро, богатое клѣточнымъ сокомъ) какъ и многоядерныя. У послѣднихъ протоплазма не окрашивается

¹⁾ Ehrlich u. Lazarus. Anaemie. Nothnagel, Specielle Pathologie und Therapie, 1898, т. VIII, часть I, стр. 49.

метиленовой синькой, но принимаетъ слегка розовую окраску отъ эозина. Единственное ядро раздѣлено на нѣсколько лопастей. Однако у высшихъ позвоночныхъ мы видимъ иное. Такъ, по изслѣдованіямъ, выполненнымъ въ моей лабораторіи г-жею Подвысоцкой, въ лимфѣ, крови и эксудатѣ каймана (*Alligator mississippiensis*) легко найти двѣ крупныя разновидности лейкоцитовъ.

Только въ этомъ случаѣ, особенно въ эксудатѣ, макрофаги очень часто снабжены двумя или нѣсколькими ядрами, въ то время какъ мелкіе лейкоциты имѣютъ всего одно нелопастное ядро. Несмотря на эту особенность, обѣ группы очень легко отличимы: макрофаги окрашиваются точно такъ же, какъ и у всѣхъ другихъ позвоночныхъ; маленькіе же лейкоциты, несмотря на отсутствіе полиморфнаго ядра, легко узнаваемы, благодаря своей эозинофильной зернистости и сильному окрашиванію ядра щелочными анилиновыми красками. При этихъ условіяхъ было бы нелѣпо обозначать дѣйствительно многоядерные лейкоциты (т. е. такіе, у которыхъ два или нѣсколько ядеръ) „однойдерными“, а маленькіе лейкоциты, снабженные однимъ ядромъ, не раздѣленнымъ на лопасти—„многоядерными“. Вотъ почему гораздо цѣлесообразнѣе оставить за ними названіе микрофаговъ, предложенное мною для обозначенія этихъ, т. наз. „многоядерныхъ“, лейкоцитовъ.

И дѣйствительно, микрофаги — настоящіе фагоциты. Прежде думали, что эозинофильные лейкоциты, какъ „Mastzellen“ Эрлиха или „clasmatocytes“ Ранвье, никогда не поглощаютъ инородныхъ тѣлъ. Но, особенно послѣ изслѣдованія Мениля ¹⁾, пришлось измѣнить это мнѣніе. Настоящіе эозинофильныя кѣтки способны поглощать постороннія тѣла, какъ микробы и, слѣдовательно, могутъ быть отнесены къ фагоцитамъ категоріи микрофаговъ.

Большая заслуга Эрлиха и его школы заключается въ несомнѣнномъ доказательствѣ того, что, по крайней мѣрѣ, у млекопитающихъ двѣ главныя группы бѣлыхъ шариковъ отличаются другъ отъ друга и по своему происхожденію. Лимфоциты и однойдерные развиваются въ селезенкѣ и въ лимфатическихъ железахъ. Многоядерные же происходятъ отъ однойдерныхъ зернистыхъ мѣлоцитовъ костнаго мозга. Результатъ этотъ общепринятъ и примѣнимъ въ громадномъ большинствѣ случаевъ. Однако, у *Ammocoetes* обѣ большія разновидности лейкоцитовъ развиваются въ одномъ и томъ же органѣ, принимаемомъ нѣсколькими изслѣ-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 301.

дователями за роль примитивной селезенки (она расположена вдоль кишечнаго канала и отчасти окружаетъ его). Разрѣзы этого органа, любезно сдѣланные для меня Менилемъ, доказываютъ общее происхожденіе макро и микрофаговъ личинки многои. У головастики лягушки и у хрящевыхъ рыбъ микрофаги также не развиваются въ костномъ мозгу, по той простой причинѣ, что у нихъ нѣтъ послѣдняго.

Въ очень тщательномъ и технически безупречномъ изслѣдованіи Доминиси ¹⁾ доказалъ, что даже у позвоночныхъ, по крайней мѣрѣ, при извѣстныхъ патологическихъ условіяхъ, происходитъ мѣлогенное перерожденіе селезенки. Такъ, при септицеміи взрослого кролика, вызванной тифозной палочкой, онъ находилъ въ селезенкѣ очаги амебодныхъ элементовъ, которые при нормальныхъ условіяхъ развиваются въ костномъ мозгу. Таковы: мегакарициты — большія кѣтки съ почкующимся ядромъ, нейтрофильные (амфотильные), базофильные и эозинофильные мѣлоциты.

Итакъ, фагоциты позвоночныхъ подраздѣляются на неподвижные фагоциты или макрофаги селезенки, эндотеліальной и соединительной ткани, невроглии и мускульныхъ волоконъ, и на подвижные фагоциты. Послѣдніе представляются въ видѣ макрофаговъ крови или лимфы, или же въ видѣ микрофаговъ. Неподвижные и свободные макрофаги иногда такъ сходны между собой, что бываетъ очень трудно, если не невозможно, отличить ихъ другъ отъ друга. Вотъ почему, когда происхожденіе крупнаго фагоцита въ точности неизвѣстно, лучше обозначать его просто подъ названіемъ макрофага.

Двѣ главныя категоріи фагоцитовъ (1-я — неподвижные и свободные макрофаги и 2-я — микрофаги) отличаются не только своими морфологическими свойствами, но также очень рѣзко и физиологическими.

Всѣмъ фагоцитамъ свойственны амебодныя движенія, благодаря которымъ они могутъ или вполне передвигаться, или же только выпускать протоплазматическіе отростки. Движенія эти обусловлены очень сильной чувствительностью, весьма различной въ обѣихъ группахъ. Кромѣ осязательной, фагоциты обладаютъ извѣстнаго рода вкусовой чувствительностью или хеміотаксіей, позволяющей имъ различать химическій составъ веществъ, съ которыми они приходятъ въ соприкосновеніе.

¹⁾ Archives de médecine expérimentale, 1901, т. XIII, стр. 1.

Существованіе этой химіотаксін было предвидѣно съ той поры, когда амебоднымъ клѣткамъ стали придавать важное значеніе въ жизни организма, но она была доказана только точными опытами Лебера ¹⁾, Массара и Бордэ ²⁾. Ученые эти, по методу, употребленному Пфедферомъ для обнаруженія химіотаксін растительныхъ сѣмянныхъ тѣлъ и бактерій, вводили въ тѣло вышнихъ (кроликовъ и морскихъ свинокъ) и низшихъ позвоночныхъ (лягушекъ) маленькія стеклянныя трубочки, наполненныя различными растворами (пептономъ, бульономъ, солянымъ растворомъ, микробными продуктами и т. д.). Направленные положительной химіотаксией, лейкоциты проникали въ трубочки и образовывали въ нихъ часто очень большія пробки. Когда же, наоборотъ, химической составъ растворовъ вызывалъ въ нихъ отрицательную химіотаксію, то они отдалялись отъ трубочекъ.

Познакомившись съ главными свойствами лейкоцитовъ, мы можемъ приступить къ вопросу о томъ, къ какой группѣ относятся амебодныя клѣтки, которыя, по наблюденіямъ Ланганса и многихъ другихъ ученыхъ, резорбируютъ красныя кровяныя шарики. Явленіе это происходитъ быстрѣе и гораздо лучше наблюдается, если, вмѣсто того чтобы ввести кровь того же вида, впрыскиваютъ въ какую-нибудь часть тѣла дефибрированную кровь или обмытые красныя шарики другого вида позвоночныхъ.

Всего лучше млекопитающимъ впрыскивать красныя шарики, снабженные ядромъ низшихъ позвоночныхъ (какъ было выше описано), а послѣднимъ—безъядерныя шарики млекопитающихъ. Во всѣхъ этихъ случаяхъ впрыскиваніе крови или кровяныхъ шариковъ вызываетъ асептическое воспаленіе, обусловливающее сильное скопленіе свободныхъ фагоцитовъ. При этомъ въ подкожныхъ, перитонеальныхъ или внутриглазныхъ экссудатахъ, рядомъ съ множествомъ микрофаговъ, встрѣчается большое число макрофаговъ. Но, въ то время, какъ первые только въ исключительныхъ случаяхъ поглощаютъ впрыснутыя красныя шарики, макрофаги обнаруживаютъ гораздо болѣе рѣзкую положительную химіотаксію къ нимъ. Поэтому въ резорбированіи красныхъ шариковъ наиболѣе существенную роль играютъ макрофаги. Для полнаго выясненія явленій, сопровождающихъ резорбированіе

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1888, т. VI, стр. 460. Leber. „Die Entstehung der Entzündung“. Leipzig, 1891.

²⁾ Journal publié par la Société des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1890, 3 février.

возьмемъ какой-нибудь наглядный примѣръ. Сначала впрыснемъ дефибринированную гусиную кровь въ брюшную полость морской свинки ¹⁾. Черезъ первые часы, послѣдующіе за впрыскиваніемъ, мы увидимъ, что овальные красные шарики, снабженные ядромъ, остались неприкосновенными въ жидкости брюшной лимфы. Плазма сама по себѣ не обнаруживаетъ никакого разрушительнаго или растворяющаго дѣйствія на красные кровяные шарики гуся.

Тотчасъ послѣ впрыскиванія въ брюшную полость, ея лимфа обнаруживаетъ существенныя видоизмѣненія; обыкновенно довольно обильныя бѣлыя кровяные шарики почти совершенно исчезаютъ. Хотя и встрѣчаются нѣкоторые неизмѣненные маленькіе лимфоциты, но рѣдкіе оставшіеся макро-и микрофаги очень сильно повреждены; они теряютъ подвижность, соединяются въ комки и перестаютъ поглощать постороннія тѣла.

Это измѣненіе, претерпѣваемое фагоцитами, называется фаголизомъ. Такое состояніе длится въ теченіе часа, иногда болѣе этого или менѣе, смотря по обстоятельствамъ. Затѣмъ перитонеальная жидкость наполняется вновь притекшими лейкоцитами. Клѣтки эти, вслѣдствіе діapedеза, проникаютъ сюда изъ налитыхъ сосудовъ брюшины.

Происходитъ настоящее асептическое воспаленіе, вызывающее выходеніе большого числа бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, между которыми встрѣчаются микрофаги и еще больше макрофаговъ.

Послѣдніе-то и обнаруживаютъ очень явную положительную химіотаксію къ впрыснутымъ кровянымъ шарикамъ гуся.

Вскорѣ послѣ своего появленія, т. е. черезъ два или три часа вслѣдъ за прививкой крови, макрофаги выпускаютъ очень маленькіе протоплазматическіе отростки, которыми прикрѣпляются къ стѣнкамъ красныхъ шариковъ. Вслѣдствіе этого происходитъ сцѣпленіе между макрофагами морской свинки и красными шариками гуся; это вызываетъ характерныя скопленія, въ которыхъ отличаются два вида клѣтокъ. Такое сцѣпленіе при помощи маленькихъ псевдоподій и есть начало поглощенія красныхъ шариковъ макрофагами (фиг. 17). Схваченный протоплазматическими отростками, красный шарикъ втягивается внутрь макрофага; но послѣдній рѣдко довольствуется поглощеніемъ одного только краснаго шарика. Всего чаще онъ поглощаетъ большое число ихъ и иногда видны огромные макрофаги, наполненные двадцатью красными шариками.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 742.

Если количество вспыснутой гусиной крови велико (5—7 к. с.), то процессъ поглощенія красныхъ кровяныхъ шариковъ довольно продолжителенъ и длится иногда до 3—4 дней. Въ теченіе всего этого времени извѣстное число красныхъ шариковъ остается свободнымъ въ брюшной плазмѣ и, несмотря на



Фиг. 17. Макрофагъ морской свинки, поѣдающій и переваривающій красные шарикки гуся.



Фиг. 18. Макрофагъ морской свинки во время поѣданія и перевариванія красныхъ шариковъ гуся. Прижизненная окраска нейтральной красной краской Эрлиха.

это продолжительное пребываніе въ ней, ни одинъ изъ нихъ не претерпѣваетъ внѣклеточнаго растворенія.

Красные шарикки, схваченные амебоидными отростками макрофаговъ, сначала остаются нормальными; затѣмъ оболочка ихъ начинаетъ сморщиваться, но, попавъ внутрь фагоцита, она расправляется и шарикъ вновь принимаетъ свой обыкновенный видъ. Однако при прибавленіи къ перитонеальному эксудату небольшого количества нейтрально-краснаго раствора видно, что не только ядро поглощеннаго краснаго шарика, но даже и содержимое его, окрашиваются въ красный цвѣтъ въ то время, какъ красные шарикки, прикрѣпленные къ поверхности фагоцитовъ, сохраняютъ свою нормальную желтую окраску (фиг. 18). Реакція эта показываетъ, что красные шарикки захватываются макрофагами въ нормальномъ состояніи, но тотчасъ же претерпѣваютъ въ нихъ измѣненія.

Мало-по-малу внутри фагоцитовъ происходитъ перевариваніе поглощенныхъ шариковъ. Сквозь строму, ставшую проницаемой, гемоглобинъ диффундируетъ въ содержимое макрофага. Ядро поглощеннаго краснаго шарика также окрашивается его гемоглобиномъ. Часть этого красящаго вещества выдѣляется фагоцитомъ.

Самое тѣло шарика довольно быстро переваривается, но ядро его, пропитанное гемоглобиномъ, удерживается гораздо дольше. Оно распадается на нѣсколько частей, узнаваемыхъ благодаря своей желтой окраскѣ. Иногда еще въ теченіе недѣль сохраняются остатки красныхъ шариковъ.

Однако послѣдніе не остаются окончательно въ перитонеальной жидкости. Такъ, черезъ нѣсколько дней послѣ впрыскиванія (3—4 дня), брюшная лимфа заключаетъ одни вновь прибывшіе лейкоциты, не содержащіе ни красныхъ шариковъ, ни ихъ остатковъ. Чтобы отыскать микрофаги, поглотившіе красные шарики, приходится вскрыть морскую свинку, и тогда ихъ въ большомъ количествѣ находятъ въ железистой части сальника, въ мезентеріальныхъ железахъ, въ печени и селезенкѣ. Они довольно легко узнаваемы, благодаря характерному виду остатковъ красныхъ шариковъ. Поглотивъ ихъ, макрофаги переходятъ изъ перитонеальной жидкости въ вышеуказанные органы, гдѣ и доканчиваютъ пищевареніе. Въ печени они имѣютъ видъ большихъ одноядерныхъ клѣтокъ съ часто очень сильно развитыми отростками. Въ такомъ состояніи они вполне напоминаютъ звѣздчатыя клѣтки Купффера. Этотъ-то фактъ и подаль мнѣ мысль, что послѣднія — ничто иное, какъ бѣлые шарики, перешедшіе въ сосуды печени.

Преслѣдуя дальнѣйшую судьбу макрофаговъ, поглотившихъ красные шарики, мы ихъ находимъ въ крупныхъ сосудахъ печени, въ полѣи венѣ и даже въ крови сердца. Но здѣсь они содержатъ только немногіе, едва узнаваемые остатки своей добычи.

Фагоциты, вышедшіе изъ крови во время воспаленія, вызваннаго впрыскиваніемъ красныхъ шариковъ гуся, закончивъ свою функцію, во время конечнаго періода разсасыванія, возвращаются въ кровь же.

Резорбированіе бесспорно должно быть разсматриваемо, какъ внутриклѣточное пищевареніе. Сравнивая явленія, происходящія внутри макрофаговъ, заключающихъ красные шарики, съ тѣми, которыя были выше описаны нами относительно кишечныхъ фагоцитовъ планарій или актиній послѣ ихъ ѣды, мы видимъ совершенно явную аналогію между обоими.

Въ обоихъ случаяхъ красные шарики претерпѣваютъ значительныя видоизмѣненія, приводящія къ диффузін гемоглобина. Оболочка и ядро ихъ удерживаются дольше, но также въ концѣ концовъ перевариваются. Мы упомянули, что макрофаги морской свинки выдѣляютъ наружу поглощенный ими гемоглобинъ крас-

ныхъ шариковъ. То же самое наблюдается и у активной, при чемъ ихъ кишечная полость окрашивается въ розовый цвѣтъ.

Какъ извѣстно, внутриклеточное пищевареніе у активной происходитъ въ явно кислой средѣ, а въ кишечныхъ клеткахъ планарій въ слабокислой. Макрофаги морской свинки, резорбируя красные шарики гуся, перевариваютъ ихъ въ еще болѣе слабокислой средѣ, такъ что, если въ это время дать имъ поглотить синія лакмусовыя зерна, то послѣднія не мѣняютъ цвѣта. Сѣрно конъюгированный ализаринъ также не обнаруживаетъ кислой реакціи. Это зависитъ, вѣроятно, отъ его токсическаго дѣйствія на протоплазму макрофаговъ. Но прибавимъ немного 1% раствора эрлиховской нейтрально-красной краски къ каплѣ брюшнаго эксудата морской свинки, къ макрофагамъ, заключающимъ красные шарики гуся, и мы тотчасъ получимъ кирпичнокрасную окраску содержаемаго этихъ фагоцитовъ. Такая окраска совершенно подобна описанной нами у амѣбъ, переваривающихъ бактеріи, или у кишечныхъ фагоцитовъ планарій. Она, слѣдовательно, указываетъ на слабую кислотность. Окраска эта длится въ теченіе нѣсколькихъ часовъ, послѣ которыхъ совершенно исчезаетъ. Какъ и во многихъ другихъ случаяхъ, это зависитъ отъ нейтрализаціи кислоты щелочностью протоплазмы, мацерированной въ жидкости послѣ смерти макрофаговъ.

Избранный нами примѣръ разрушенія гусиныхъ красныхъ шариковъ макрофагами морской свинки можетъ служить прототипомъ для резорбированія организованныхъ элементовъ вообще. Если, вмѣсто красныхъ шариковъ гуся, мы введемъ въ брюшную полость свинки голубиную или куриную кровь, то явленія, въ общихъ чертахъ, будутъ тѣ же. Красные шарики всегда вызываютъ положительную химіотаксію со стороны макрофаговъ, и послѣдніе одинаковымъ способомъ поглощаютъ шарики съ ихъ ядрами. Возможно, что въ иныхъ случаяхъ, при впрыскиваніи куриной крови, нѣкоторые изъ маловыносливыхъ красныхъ шариковъ въ первыя мгновенія отчасти разрушатся въ брюшной жидкости ¹⁾. Но и здѣсь строма и ядро всѣхъ шариковъ, равно какъ и большое число послѣднихъ, поврежденныхъ плазмой эксудата, перевариваются внутри макрофаговъ.

¹⁾ Кромпехеръ. (Centralbl. f. Bacteriologie, 1900, т. XXVIII, стр. 588) добылъ сыворотку, который былъ способенъ повреждать даже ядро красныхъ шариковъ лягушки. Ядра эти должны быть гораздо менѣе выносливы, чѣмъ ядра птичьихъ красныхъ шариковъ, какъ гусиные, голубиные и куриные.

Когда, вмѣсто крови, въ брюшную полость впрыскиваютъ бѣлые шарики, происходящіе изъ селезенки, костнаго мозга и лимфатическихъ железъ животныхъ, то также наблюдаютъ полное исчезновеніе ихъ въ макрофагахъ. Для этого рода изслѣдованій очень удобны сѣмянные тѣла человѣка и различныхъ млекопитающихъ (быка, кролика, свинки и т. д.). Здѣсь также за впрыскиваніемъ непосредственно слѣдуетъ очень рѣзкій фаголизъ лейкоцитовъ. Явленіе это уступаетъ мѣсто эксудативному воспаленію, вызывающему большое количество фагоцитовъ въ брюшную полость. Послѣдніе, особенно макрофаги, и только въ малой долѣ микрофаги, поглощаютъ сѣмянные тѣла, которыя ни въ какомъ случаѣ не претерпѣваютъ даже частичнаго разрушенія въ плазмѣ эксудата. Макрофаги схватываютъ сѣмянные тѣла, которыя иногда обнаруживаютъ большую жизнѣнность движеніями своего жгута. Черезъ нѣсколько часовъ всѣ сѣмянные тѣла поглощены фагоцитами и вполне разрушаются въ нихъ. Сначала переваривается жгутъ, но вскорѣ затѣмъ той же участи подвергаются передняя и средняя часть сперматозоида. Нейтрально-красная краска обнаруживаетъ ту же слабую кислотность, можетъ быть даже съ большей ясностью чѣмъ относительно красныхъ шариковъ.

Изложенные въ этой главѣ выводы работы Лангганса позволяютъ предполагать, что резорбированіе въ подкожной клѣтчаткѣ слѣдуетъ тѣмъ же правиламъ, какъ и въ брюшной полости. И дѣйствительно, впрыснутая подъ кожу кровь вызываетъ выходъ фагоцитовъ, поглощающихъ красные шарики. Только въ нѣкоторыхъ случаяхъ въ жидкости подкожнаго эксудата наблюдаютъ частичное разрушеніе этихъ шариковъ. Такимъ образомъ, гусиная кровь, впрыснутая подъ кожу морской свинки, вызываетъ образованіе жидкаго эксудата, окрашивающагося раствореннымъ гемоглобиномъ въ ярко розовый цвѣтъ. Послѣдній происходитъ изъ красныхъ шариковъ, поврежденныхъ кровяной сывороткой гуся, прибавленной къ плазмѣ эксудата. Однако строма и ядро красныхъ шариковъ не растворяются въ этой жидкости. Они подвергаются той же участи, какъ и красные шарики, оставшіеся невредимыми, т. е. поглощаются макрофагами, перешедшими въ подкожную ткань, и окончательно перевариваются ими. Менѣе хрупкія клѣтки, чѣмъ нѣкоторые красные шарики, разрушаются подъ кожей равно какъ и въ брюшинѣ, исключительно внутри фагоцитовъ.

Аналогія между измѣненіями, претерпѣваемыми внутри макро-

фаговъ красными шариками и другими клѣтками съ явленіями, происходящими внутри кишечныхъ клѣтокъ планарій и актиній, уже указываетъ, что на резорбированіе твердыхъ тѣлъ, дѣйствительно надо смотрѣть, какъ на настоящее внутриклѣточное пищевареніе.

Но было бы очень важно подтвердить это заключеніе еще болѣе доказательными доводами. Изученіе искусственнаго пищеваренія при мацерированіи мезентеріальныхъ нитей актиній внѣ организма дало намъ очень драгоцѣнное доказательство въ пользу энзиматической природы внутриклѣточного пищеваренія. Но эксудаты животныхъ съ трудомъ поддаются подобнымъ изслѣдованіямъ. Эти эксудаты можно получить только въ результатѣ впрыскиванія различныхъ твердыхъ или жидкихъ веществъ, которыя жадно поглощаются фагоцитами. Взявъ эксудатъ въ то время, когда онъ заключаетъ еще большее количество этихъ клѣтокъ, мы беремъ вмѣстѣ съ тѣмъ множество пищеварительныхъ веществъ, мѣшающихъ наблюденію. Поэтому слѣдуетъ употреблять фагоцитарныя массы, скопленныя въ органахъ. Такъ какъ въ большинствѣ случаевъ резорбированіе клѣтокъ производится макрофагами, то само собой разумѣется, что для наблюденія пищеварительныхъ ферментовъ слѣдуетъ выбирать очаги ихъ развитія. Поэтому возьмемъ мезентеріальныя лимфатическія железы, железистую часть сальника и селезенку, — три наиболѣе макрофагическихъ органа, — и посмотримъ, не обнаружатъ ли ихъ настой въ физиологической водѣ (0,75 % поваренной соли) какого-нибудь пищеварительнаго дѣйствія. Сначала мацеруемъ три вышеупомянутыхъ органа морской свинки и затѣмъ смѣшаемъ полученный экстрактъ съ красными шариками гуся, которые уже дали намъ данныя относительно явленій резорбированія въ живомъ организмѣ. Почти у всѣхъ морскихъ свинокъ мы получаемъ раствореніе красныхъ шариковъ гуся при помощи экстракта железистой части сальника. Мезентеріальныя железы также даютъ болѣею частью растворяющій экстрактъ. Экстрактъ селезенки дѣятеленъ только въ болѣе ограниченномъ числѣ случаевъ. Экстракты макрофагныхъ органовъ во всѣхъ случаяхъ растворяютъ гемоглобинъ, но оставляютъ нетронутыми оболочку и ядро красныхъ шариковъ. Въ этомъ отношеніи, слѣдовательно, существуетъ извѣстная разница съ перевариваніемъ красныхъ шариковъ въ макрофагахъ эксудата, гдѣ оболочка и даже ядро въ концѣ концовъ совершенно растворяются. Но различіе это вполне объясняется тѣмъ, что только часть растворимаго пищеварительнаго фермента можетъ

быть освобождена при приготовленіи экстракта въ физиологической водѣ.

Гемолитическая способность экстракта макрофагныхъ органовъ дѣйствительно обуславливается присутствіемъ въ ихъ клѣткахъ растворимыхъ ферментовъ. Такъ какъ эти вещества вообще отличаются большой чувствительностью къ высокой температурѣ, то слѣдуетъ испробовать дѣйствіе нашихъ экстрактовъ, предварительно нагрѣвши ихъ. Оказывается, что температура въ 56° въ теченіе трехъ четвертей часа вполне мѣшаетъ растворенію красныхъ шариковъ гуся въ экстрактахъ. Растворимый ферментъ макрофагныхъ органовъ, который предлагаю назвать макроцитазомъ ¹⁾, во многихъ отношеніяхъ представляетъ сходство съ актинодіастазомъ Мениля, описаннымъ въ предыдущей главѣ.

Чтобы пополнить свѣдѣнія относительно цитаза, я предложилъ Тарасевичу подробно изслѣдовать его; это и было сдѣлано имъ въ моей лабораторіи. Онъ убѣдился въ томъ, что макрофагные органы и другихъ млекопитающихъ, кромѣ морской свинки, а именно кролика и собаки, также обладаютъ способностью растворять красные шарики. Кромѣ того, онъ установилъ, что способность эта обнаруживается не только по отношенію къ краснымъ шарикамъ гуся, но и другихъ птицъ и млекопитающихъ. Тарасевичу также удалось подтвердить вредное вліяніе нагрѣванія на макроцитазъ. Экстракты макрофагныхъ органовъ, заключающіе большое количество суспендированныхъ частицъ, и нагрѣтые въ теченіе часа при $55,5^{\circ}$, въ нѣкоторыхъ случаяхъ перестаютъ растворять красные шарики; иногда же эта температура вызываетъ только ослабленіе макроцитаза. Чтобы навѣрно и окончательно уничтожить его, надо нагрѣвать экстрактъ отъ $56,2^{\circ}$ и до 58° въ теченіе часа. Но, если вмѣсто того, чтобы нагрѣть всю эмульсію, ее сначала профильтровать черезъ пропускную бумагу, то полученная прозрачная жидкость теряетъ свою діастазическую способность уже послѣ нагрѣванія до $55,5^{\circ}$ въ теченіе трехъ четвертей часа.

Изъ всѣхъ другихъ органовъ, экстрактъ которыхъ былъ по-

¹⁾ Нѣсколько лѣтъ тому назадъ было предложено назвать цитазами ферменты, переваривающіе клѣтчатку. Такъ Лоранъ, въ работѣ, разобранной нами во 2-й главѣ, примѣняетъ это названіе къ ферменту, выделяемому бактеріями, переваривающими растительныя оболочки. Мнѣ кажется, что ферментъ клѣтчатки слѣдовало бы обозначать целлулозозомъ, а что названіе цитаза болѣе подходитъ для ферментовъ, переваривающихъ клѣтки.

ставленъ въ соприкосновеніе съ красными шариками птицы, одна поджелудочная железа обнаружила вполне явную пищеварительную способность. Экстрактъ слюнныхъ железъ только въ слабой степени растворялъ извѣстное количество красныхъ шариковъ. Другіе же органы, какъ печень, селезенка, головной и спинной мозгъ, яичники, сѣмянные железы, надпочечныя капсулы и дѣтское мѣсто вовсе не растворяли ихъ. Даже костный мозгъ оказался совершенно недѣйственнымъ, что подтверждаетъ результаты, сообщенные мною нѣсколько лѣтъ тому назадъ.

Кровяная сыворотка морскихъ свинокъ, употребленная въ моихъ опытахъ, и сыворотка другихъ животныхъ, въ опытахъ Тарасевича, оказались неспособными растворять красные шарики гуся, въ то время какъ макрофагные органы легко растворяли ихъ. Однако давно извѣстно, что кровяная сыворотка многихъ животныхъ уничтожаетъ красные шарики другихъ видовъ. Фактъ этотъ былъ установленъ въ періодъ, когда пробовали переливать человѣку дефибринированную кровь млекопитающихъ, а именно баранью. Пришлось даже отказаться отъ этого вслѣдствіе неудобствъ, вызываемыхъ раствореніемъ красныхъ шариковъ человѣка.

Позднѣ Даранбергъ ¹⁾ и Бухнеръ ²⁾ приписали за систематическое изученіе гемолитичнаго дѣйствія серумовъ. Они нашли, что оно зависитъ отъ особеннаго вещества, обозначеннаго Бухнеромъ подъ именемъ алексина, или защищающаго вещества. Последнее имѣетъ неопредѣленный составъ и приближается къ бѣлковымъ веществамъ. Алексинъ разрушается отъ нагрѣванія до 55 — 56° и дѣйствуетъ только въ присутствіи солей. Когда посредствомъ діализа освобождаютъ серумъ отъ его солей, то онъ теряетъ свою гемолитическую способность; но какъ только въ него вновь вносятъ его соли, способность эта возвращается. Позднѣ Бухнеръ ³⁾ сталъ сравнивать дѣйствіе алексина съ дѣйствіемъ растворимыхъ ферментовъ и отнесъ его къ категоріи пищеварительныхъ діастазовъ. По его мнѣнію, одинъ и тотъ же алексинъ можетъ растворять красные шарики нѣсколькихъ видовъ позвоночныхъ. Бордэ ⁴⁾, въ рядѣ работъ, сдѣланныхъ имъ въ Пастеровскомъ институтѣ, присоединился къ этому взгляду. Онъ вы-

¹⁾ Archives de médecine expérimentale, 1891, т. III, стр. 720.

²⁾ Verhandlungen des X. Congresses für innere Medicin, 1892.

³⁾ Münchener med. Wochenschrift 1900, стр. 1193.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XII, стр. 273. Ibid. 1901, т. XV, стр. 312.

вель, что алексины различныхъ животныхъ не одинаковы. Такъ, алексинъ кровяной сыворотки кролика иной, чѣмъ тотъ, который находится въ серумѣ морской свинки или собаки. Но каждый изъ этихъ алексиновъ способенъ растворять красные шарики нѣсколькихъ видовъ.

Эрлихъ и Моргенротъ ¹⁾ въ рядѣ статей относительно растворенія красныхъ шариковъ высказались противъ единства алексина въ одномъ серумѣ. Кромѣ того, они предполагаютъ, что для своего дѣйствія алексинъ всегда требуетъ вспомошествованія другого вещества, и что дѣло здѣсь гораздо сложнѣе. По ихъ мнѣнію, въ каждомъ нормальномъ серумѣ находится множество различныхъ веществъ, изъ которыхъ каждое дѣйствуетъ только на одинъ видъ красныхъ шариковъ. Они доказали, что раствореніе красныхъ шариковъ нормальнымъ серумомъ производится совмѣстнымъ дѣйствіемъ двухъ различныхъ веществъ. Эти ученые приводятъ нѣсколько случаевъ, гдѣ нормальный серумъ, нагрѣтый до 55° и, слѣдовательно, лишенный своей гемолитической способности, вновь растворяетъ красные шарики, если къ нему прибавить нормальный серумъ другого вида, неспособный самъ по себѣ растворять ихъ.

Занимствую у Эрлиха и Моргенрота одинъ изъ ихъ примѣровъ.

Нормальный серумъ козы легко растворяетъ красные шарики кролика и морской свинки. Но онъ теряетъ это свойство, если нагрѣвать его въ теченіе получаса до 55°. Съ другой стороны, нормальная сыворотка многихъ лошадей оказывается безсильной растворить красные шарики упомянутыхъ грызуновъ. Итакъ, мы имѣемъ здѣсь два серума, одинаково неспособныхъ растворять красные шарики кролика и морской свинки. Между тѣмъ, если ихъ смѣшать и затѣмъ прибавить къ нимъ кровь одного изъ упомянутыхъ грызуновъ, то гемолизъ легко наступаетъ. Слѣдовательно, нагрѣваніе кровяной сыворотки козы оставило неприкосновеннымъ нѣкоторое вещество, выдерживающее 55° и не растворяющее само по себѣ красные шарики, но дѣлающее это въ соединеніи со вторымъ веществомъ, находящимся въ серумѣ лошади. Первое вещество, т. е. то, которое находится въ нагрѣтой сывороткѣ козы, Эрлихъ называетъ промежуточнымъ веществомъ (Zwischenkörper). Второе, находящееся въ нагрѣтомъ лошадиномъ серумѣ, онъ обозначаетъ дополнителемъ (Complément). Для того, чтобы нормальный серумъ растворялъ красные шарики,

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1899, стр. 6 и 481.

недостаточно, слѣдовательно, одного алексина Бухнера; для этого надо, чтобы серумъ заключалъ два различныхъ вещества, очень часто соединенныя въ одной и той же кровяной сывороткѣ. Не нагрѣтый козій серумъ растворилъ красные шарики кролика исключительно вслѣдствіе присутствія особеннаго дополнителя (Complément) и промежуточнаго вещества. Лишенный своего дополнителя нагрѣваніемъ до 55°, серумъ вновь становится растворяющимъ только подъ условіемъ прибавленія къ нему дополнителя, находящагося въ нормальной кровяной сывороткѣ другого вида (лошади). Продолжая свои изслѣдованія въ этомъ направленіи, Эрлихъ и Моргенротъ пришли къ тому выводу, что нормальный серумъ одного вида можетъ заключать нѣсколько промежуточныхъ веществъ, дѣйствующихъ на одинъ и тотъ же видъ красныхъ шариковъ. Кромѣ того, нормальный серумъ долженъ заключать нѣсколько или даже много различныхъ дополнителей.

Эрлихъ и Моргенротъ стали искать промежуточныхъ веществъ въ нормальныхъ серумахъ и нашли ихъ нѣсколько, помимо уже упомянутыхъ нами.

Серумъ нормальной собаки отлично растворяетъ красные шарики морской свинки. Онъ теряетъ это свойство при нагрѣваніи до 57°, но вновь приобретаетъ его, если прибавить къ нему нормальный, не нагрѣтый серумъ морской свинки.

Слѣдовательно, нормальная сыворотка собаки, помимо дополнителя, заключаетъ еще, по крайней мѣрѣ, одно промежуточное вещество.

Тотъ же результатъ можетъ быть достигнутъ при нѣсколькихъ комбинаціяхъ нагрѣтыхъ и не нагрѣтыхъ серумовъ нормальныхъ млекопитающихъ¹⁾. Однако, какъ это и утверждаютъ сами Эрлихъ и Моргенротъ, часто бываетъ крайне трудно обнаружить присутствіе промежуточныхъ веществъ въ нормальныхъ серумахъ. Дѣйствительно, попытки Бордэ, подробно изучавшаго этотъ вопросъ, часто оставались совершенно безплодными, когда онъ хотѣлъ вызвать дѣятельность нормальнаго серума, неспособнаго къ гемо-

¹⁾ Ehrlich und Morgenroth. Ueber Haemolysine. 2-ой мемуаръ, Berliner Klin. Wochenschrift, 1899, № 22. Эти наблюдатели нашли слѣдующія комбинаціи. Нагрѣтый телячій серумъ, смѣшанный съ нормальнымъ, растворяетъ красные шарики морской свинки; нагрѣтый серумъ кролика съ бараньимъ серумомъ растворяетъ красные шарики барана; нагрѣтый серумъ кролика, соединенный съ козьимъ серумомъ, растворяетъ красные шарики козы; нагрѣтый серумъ барана вмѣстѣ съ серумомъ морской свинки растворяетъ красные шарики послѣдней.

лизу, прибавленіемъ къ нему нагрѣтаго серума другихъ животныхъ видовъ. Такъ онъ наблюдалъ, что кровяная сыворотка нормальной курицы очень легко растворяетъ красные шарики кролика. Она теряетъ эту способность отъ нагрѣванія до 55°—56° и послѣдняя не можетъ быть восстановлена никакимъ прибавленіемъ нормальныхъ серумовъ.

Бордэ заключаетъ, что въ этомъ примѣрѣ гемолизъ производится исключительно алексинномъ, безъ содѣйствія какого бы то ни было промежуточнаго вещества въ серумѣ нормальной курицы.

П. Мюллеру ¹⁾ удалось подтвердить опыты Бордэ; онъ однако думаетъ, что въ этомъ случаѣ промежуточное вещество все-таки играетъ извѣстную роль. Когда онъ смѣшиваетъ нагрѣтый серумъ курицы съ очень маленькимъ количествомъ не нагрѣтаго куринаго серума, красные шарики кролика не растворяются. Но, если вмѣсто небольшого количества нагрѣтаго серума нормальной курицы, онъ прибавляетъ то же количество серума курицы, которой предварительно была впрыснута физиологическая вода, то раствореніе красныхъ шариковъ кролика производится безъ всякихъ затрудненій.

Мюллеръ объясняетъ эту разницу тѣмъ, что у подготовленной курицы серумъ заключаетъ больше дополнителя, чѣмъ у нормальной.

Этотъ примѣръ ясно показываетъ, что въ нормальныхъ серумахъ анализъ гемолитическихъ явленій встрѣчаетъ большія затрудненія.

Вотъ почему слѣдовало бы производить опыты въ этомъ направленіи съ помощью значительно болѣе дѣятельныхъ серумовъ, въ которыхъ можно было бы гораздо проще и точнѣе обнаружить оба вещества. Это и выполнилъ Бордэ, бывший въ то время моимъ помощникомъ; онъ описалъ легкій способъ увеличить гемолитическую способность серумовъ.

Какъ было сказано выше, морскія свинки, которымъ впрыскиваютъ гусиную кровь въ брюшную полость, резорбируютъ красные шарики ея; въ то время какъ перитонеальная жидкость ихъ не обнаруживаетъ никакого гемолитическаго дѣйствія внѣ организма, экстрактъ ихъ макрофагныхъ органовъ хорошо растворяетъ красные шарики; кровяная же сыворотка большей частью вовсе не способна на это.

Но если во второй или въ третій разъ впрыснуть гусиную

¹⁾ Centralblatt f. Bakter. 1901, т. XXIX, стр. 175.

кровь въ брюшинную полость той же свинкѣ, то раствореніе красныхъ шариковъ производится до извѣстной степени въ брюшной плазмѣ, а кровяная сыворотка пріобрѣтаетъ новыя свойства: она соединяетъ красные шарики въ комки, т. е. агглютинируетъ ихъ и затѣмъ растворяетъ ихъ внѣ организма.

Бордэ ¹⁾ показалъ, что впрыскиваніе крови одного вида позвоночныхъ (млекопитающихъ или птицъ) въ брюшную полость или подъ кожу животнаго другого вида всегда вызываетъ въ кровяной сывороткѣ послѣдняго появленіе гемолизирующаго вещества. Послѣднее вполнѣ или почти вполнѣ специфично, т. е. растворяетъ красные шарики того вида, отъ котораго была взята впрыснутая кровь, а также, хотя въ болѣе слабой степени, красные шарики сосѣднихъ видовъ. Такимъ образомъ серумъ морской свинки, привитой кровью гуся, всего сильнѣе растворяетъ красные шарики гуся, но онъ обнаруживаетъ также извѣстную гемолизирующую способность и по отношенію къ краснымъ шарикамъ нѣкоторыхъ другихъ птицъ. Это правило, очень точно установленное Бордэ, послужило исходной точкой большаго числа изслѣдованій относительно гемолиза, между прочимъ и тѣхъ, которыя касаются промежуточнаго вещества нормальной крови.

Бордэ окончательно доказалъ тотъ основной фактъ, что кровяная сыворотка животныхъ, подготовленныхъ кровью чуждаго вида, заключаетъ два отличныхъ вещества, только совмѣстно растворяющихъ красные шарики.

Въ этомъ случаѣ двойственность растворяющаго начала внѣ сомнѣнія, обратно тому какъ это было относительно нѣкоторыхъ нормальныхъ серумовъ.

Всякій разъ, когда гемолизирующая способность серума подготовленнаго животнаго была уничтожена нагрѣваніемъ его до 55—56°, ее навѣрно можно вновь вызвать прибавленіемъ небольшого количества нормальнаго серума, неспособнаго самостоятельно растворять кровяные шарики.

Нагрѣтый серумъ подготовленныхъ животныхъ совершенно теряетъ способность растворять соотвѣтствующіе кровяные шарики, но онъ вполнѣ сохраняетъ другое пріобрѣтенное имъ свойство— агглютинировать ихъ. Красные шарики, соединенные въ крупныя скопленія, хорошо видимыя простымъ глазомъ, могутъ сохраняться въ такомъ положеніи неопредѣленное время, если ихъ оставить въ томъ же подготовленномъ и нагрѣтомъ серумѣ. Но

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, т. XII, стр. 688.

какъ только къ нимъ прибавить маленькое количество нормальнаго серума (отъ множества различныхъ видовъ позвоночныхъ), тотчасъ наступаетъ раствореніе красныхъ шариковъ.

При этихъ условіяхъ дѣйствуютъ два вещества, изъ которыхъ одно находится въ нагрѣтомъ серумѣ подготовленнаго животнаго, а другое — въ новомъ, не нагрѣтомъ серумѣ. Первое изъ этихъ веществъ, выдерживаетъ не только температуру въ 55—56°, но и не измѣняется при нагрѣваніи до 60—65°. Оно соотвѣтствуетъ промежуточному веществу Эрлиха. Бордэ¹⁾ назвалъ его „substance sensibilisatrice“.

Второе общераспространенное вещество находится въ нормальныхъ серумахъ. Оно разрушается при 55—56°. Вещество это — алексинъ Бухнера и Бордэ или доплнитель (Complément) Эрлиха.

Легкость, съ которой обнаруживается при гемолизѣ совмѣстное дѣйствіе двухъ веществъ въ серумахъ животныхъ, привитыхъ кровью чуждыхъ видовъ, зависитъ отъ того, что во время подготовки организмъ животнаго производитъ большое количество промежуточнаго вещества (или substance sensibilisatrice). У новыхъ же, не подготовленныхъ животныхъ часто бываетъ очень трудно обнаружить послѣднее. Бордэ установилъ, что серумъ животныхъ, привитыхъ нѣсколько разъ кровью чуждаго вида, содержитъ почти такое же количество алексина, какъ и нормальный серумъ. Наоборотъ, промежуточное вещество развивается въ очень большомъ количествѣ подѣ влияніемъ прививокъ. Дунгернъ²⁾ подтвердилъ это и прибавилъ тотъ интересный фактъ, что въ серумѣ подготовленныхъ животныхъ промежуточное вещество находится въ большомъ излишкѣ. Прибавляя къ этому серуму новую, негрѣтую кровь, онъ наблюдаетъ гемолизъ болѣе чѣмъ въ 30 разъ дѣятельнѣе того, который обнаруживаетъ одинъ серумъ подготовленнаго животнаго.

Можно было предполагать, что промежуточное вещество (substance sensibilisatrice) есть то же, которое производитъ агглютинацію красныхъ шариковъ. Но подробныя изслѣдованія вполне показали разницу между этими двумя веществами, имѣющими то общее свойство, что оба выдерживаютъ нагрѣваніе до и выше 55—60°.

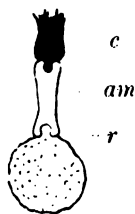
¹⁾ Между синонимами этого вещества, измѣнчиваго подѣ влияніемъ температуры, мы назовемъ: гемолитичное анти-вещество, предохранительное, иммунизирующее вещество (Immunkörper Эрлиха), амбосепторъ (Эрлихъ), филоцитазъ (Мечниковъ), дезмонъ (Лондонъ) и копула (Мюллеръ, П.).

²⁾ Münchener Medic. Wochenschrift, 1900, № 20, стр. 677.

Установивъ совмѣстное дѣйствіе двухъ веществъ при гемолизѣ, стали изучать внутренней механизмъ ихъ дѣятельности. Въ этомъ отношеніи первое мѣсто должно быть отведено открытію Эрлиха и Моргенрота. Они нашли, что промежуточное вещество (*sensibilisatrice*) фиксируется на соотвѣтствующихъ красныхъ шарикахъ. Чтобы доказать это, нагрѣваютъ до 56° серумъ, растворяющій красные шарики чуждыхъ видовъ, чѣмъ уничтожаютъ въ немъ эту способность. Такъ что, когда къ нему прибавить извѣстное количество красныхъ шариковъ, то послѣдніе не измѣняются, хотя бы они и были агглютинированы. Достаточно центрифугировать эту смѣсь черезъ нѣсколько часовъ, чтобы отдѣлить прозрачный серумъ отъ массы красныхъ шариковъ. Первый оказывается вполне лишеннымъ своего промежуточнаго вещества, т. е. онъ становится неспособнымъ растворять красные шарики, несмотря на прибавленіе большого количества „дополнителей“ (новаго, негрѣтаго серума). Наоборотъ, красные шарики, фиксировавшіе все промежуточное вещество, очень быстро растворяются, когда ихъ ставятъ въ соприкосновеніе съ новымъ серумомъ, заключающимъ нужное количество дополнителя (или алексина). Этотъ основной опытъ былъ подтвержденъ и повторенъ многими наблюдателями и сталъ классическимъ. Всѣ признаютъ, что промежуточное вещество (*sensibilisatrice*) фиксируется на красныхъ шарикахъ, никогда не растворяя ихъ; это — окончательно установленный фактъ. Поэтому, вмѣсто того, чтобы обозначать разными синонимами то вещество серума, которое выдерживаетъ нагрѣваніе до 56° — 65° , слѣдовало бы разъ навсегда называть его фиксирующимъ веществомъ, или прямо фиксаторомъ. Названіе это кратко выражаетъ основной характеръ вещества и не подаетъ повода никакому недоразумѣнію, какъ другія предложенныя до сихъ поръ названія. (Между прочимъ, филоцитазъ — названіе, употребленное мною въ нѣкоторыхъ моихъ предыдущихъ статьяхъ).

Другой опытъ Эрлиха и Моргенрота показалъ, что одинъ дополнитель самъ по себѣ не фиксируется на красныхъ шарикахъ. Новый, не нагрѣтый серумъ, точно такъ же, какъ и одинъ только фиксаторъ, неспособный растворять красные шарики, смѣшивается съ дефибринированной кровью. Послѣ центрофугаціи этой смѣси, легко убѣдиться въ томъ, что всплывающая наверхъ жидкость нисколько не потеряла своего дополнителя (алексина), въ то время какъ красные шарики его нисколько не приобрѣли, не фиксировали его.

Если, вмѣсто недѣятельнаго серума, взять такой, который способенъ растворять красные шарики и, слѣдовательно, заключаетъ оба гемолитическихъ вещества, и если его поставить въ соприкосновеніе съ соотвѣтствующими красными шариками при температурѣ между 0° и 3°, растворенія не произойдетъ, какъ показали это Эрлихъ и Моргенротъ. При этихъ условіяхъ, хотя фиксаторъ и фиксируется на красныхъ шарикахъ, но алексинъ остается въ



Фиг. 19. Схема теории Эрлиха. *с* — комплементъ (алексинъ, пн-тазъ); *am* — амбоцепторъ (фиксаторъ); *r* — приемникъ краснаго шарика.

(По Левадити).

растворѣ недѣятельнымъ. Стоитъ, однако, перенести смѣсь въ 30° температуру для того, чтобы гемолизъ совершился очень быстро.

Изъ совокупности всѣхъ своихъ столь остроумныхъ, опытовъ Эрлихъ и Моргенротъ заключаютъ, что фиксаторъ обладаетъ двумя различными средствами: однимъ — къ краснымъ шарикамъ, а другимъ — къ дополнителю. Изъ двухъ болѣе сильное средство выражено къ краснымъ шарикамъ, такъ какъ оно обнаруживается уже при очень низкихъ температурахъ. Для соединенія фиксатора съ дополнителемъ, наоборотъ, необходимо дѣйствіе гораздо болѣе высокой температуры. Эрлихъ приходитъ къ той концепціи, что молекула фиксатора имѣетъ двѣ группировки, способныя на химическое соединеніе, или двѣ гаптофорныя группы. Первая изъ этихъ группъ соединяется съ соотвѣтствующей молекулой краснаго шарика, обозначаемой имъ приемникомъ (Receptor); вторая группа соединяетъ фиксаторъ съ молекулой дополнителя (Complément), благодаря чему вводитъ послѣдняго въ красный шарикъ. Чтобы облегчить пониманіе своей концепціи, Эрлихъ и Моргенротъ даютъ схему, которую мы считаемъ полезнымъ воспроизвести здѣсь (фиг. 19). Они стараются установить, что комбинаціи фиксатора съ красными шариками слѣдуютъ закону опредѣленныхъ пропорцій и что эти явленія, слѣдовательно, чисто химическаго порядка.

Концепція Бордэ не вполне вяжется съ изложенной нами теоріей. Ему никогда не удавалось убѣдиться въ соединеніи фиксатора съ дополнителемъ. Онъ скорѣе склоненъ думать, что фиксаторъ, удерживаемый кровянымъ шарикомъ, вызываетъ въ немъ протравляющую способность, позволяющую ему поглощать алексинъ. Послѣдній при этомъ соединяется съ сдѣлавшимся чувствительнымъ краснымъ шарикомъ, какъ красящее вещество соединяется съ протравленнымъ элементомъ. Бордэ въ этомъ объяс-

неніи опирается особенно на тотъ фактъ, что поглощеніе алексины ставшими чувствительными красными шариками не слѣдуетъ закону элементарныхъ химическихъ соединеній, т. е. опредѣленнымъ пропорціямъ.

Nolf ¹⁾ пытался опредѣлить роль обоихъ веществъ при раствореніи красныхъ шариковъ. Онъ, вмѣстѣ съ Бордэ, думаетъ, что фиксаторъ въ этомъ явленіи играетъ ту же роль, какъ протрава при окрашиваніи. Прикрѣпляясь на красномъ шарикѣ, фиксаторъ дѣлаетъ его болѣе жаднымъ къ алексину, точно такъ же, какъ протрава облегчаетъ поглощеніе краски волокнами ткани.

При этихъ условіяхъ алексинъ (complement), находящійся въ большомъ количествѣ внутри красныхъ шариковъ, производитъ на послѣдніе гидролизующее дѣйствіе, вызывающее диффузію гемоглобина и часто даже раствореніе стромы шариковъ.

Нолфъ сравниваетъ гемолитическое дѣйствіе алексины съ дѣйствіемъ нѣкоторыхъ минеральныхъ солей, какъ на примѣръ хлористаго аммонія.

Онъ изучаетъ различныя свойства алексинновъ и находитъ, что они очень сходны съ растворяющимъ дѣйствіемъ нѣкоторыхъ солей. Даже особенность алексины оставаться недѣятельнымъ при температурѣ отъ 0° до 3° свойственна также хлористому аммонію, который одинъ изъ всѣхъ солей, изученныхъ Нолфомъ, не имѣетъ никакого растворяющаго дѣйствія при этихъ условіяхъ. Но дальше этого Нолфу не удалось провести аналогію. Такъ, онъ не могъ при помощи фиксатора вызвать чувствительность красныхъ шариковъ къ вліянію недѣятельныхъ количествъ хлористаго аммонія или какой бы то ни было другой соли.

Лондонъ ²⁾ пытался опредѣлить новыми опытами образъ дѣйствія обоихъ веществъ при гемолизѣ. Онъ высказывается въ пользу теоріи, по которой вещества эти входятъ въ химическое средство съ красными шариками. Но собранные до сихъ поръ факты не позволяютъ еще составить себѣ окончательное мнѣніе относительно точнаго характера реакціи, происходящей во время гемолиза. Это и неудивительно въ виду невозможности приготовить вполне чисто гемолитичныя вещества.

Однако возможно допустить, что дѣйствіе алексины входитъ въ категорію явленій, вызываемыхъ растворимыми ферментами.

¹⁾ Annales de l'Institut. Pasteur, 1900. T. XIV, p. 656.

²⁾ Архивъ біологическихъ наукъ. 1901, т. VIII, стр. 281 и 323 (русское изданіе).

Бухнеръ ¹⁾ высказывается за аналогію этого вещества съ діастазами (или энзимами). Бордэ ²⁾, начиная съ первыхъ же своихъ работъ о гемолізѣ, высказался также въ пользу этого мнѣнія. Эрлихъ и Моргенротъ ³⁾ въ своихъ двухъ первыхъ мемуарахъ совершенно ясно выразили ту же мысль. „Мы не ошибаемся, говорятъ они, придавая аддменту (complement, алексину) характеръ пищеварительнаго фермента“. Въ одной изъ своихъ послѣднихъ статей ⁴⁾ они уже высказываются опредѣленно.

Однако мы имѣемъ полное право поддерживать это мнѣніе. Дѣйствительно, вещество, растворяющее красные шарики млекопитающихъ и только частью кровяные шарики птицъ, имѣетъ большое сходство съ пищеварительными ферментами. Какъ было уже нѣсколько разъ упомянуто, оно очень чувствительно къ дѣйствію высокихъ температуръ и совершенно разрушается нагрѣваніемъ въ теченіе часа при 55°. Въ этомъ отношеніи оно особенно приближается къ макроцитазу макрофагныхъ органовъ, также растворяющему красные шарики. Такъ какъ въ организмѣ макрофаги поглощаютъ и перевариваютъ красные шарики, то очевидно, алексинъ есть ничто иное, какъ макроцитазъ, освобожденный изъ фагоцитовъ во время приготовленія серумовъ.

Мы знаемъ, что лейкоциты заключаютъ цѣлый рядъ растворимыхъ ферментовъ, нѣкоторые изъ которыхъ освобождаются, какъ только кровь выходитъ изъ сосудовъ. Такимъ образомъ, плазмазъ или ферментъ фибрина высвобождается изъ лейкоцитовъ и соединяется съ фибриногеномъ для образованія сгустка. Но это не единственный растворимый ферментъ лейкоцитарнаго происхожденія. Уже довольно давно извѣстно, что, помимо этого створаживающаго фермента, лейкоциты заключаютъ еще пищеварительные, мѣшающіе свертыванію ферменты. Такъ, Росбахъ ⁵⁾ доказалъ присутствіе амилаза въ лейкоцитахъ различныхъ органовъ, напримѣръ, въ миндалевидныхъ железахъ. Аргюсъ подтвердилъ это открытіе, а Заболотный ⁶⁾ дополнилъ его изслѣдованіями явленій, происходящихъ въ брюшной полости животныхъ, которымъ онъ впрыскивалъ пшеничный или обыкновенный крахмалъ. Онъ наблю-

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift, стр. 1900, стр. 1193 г.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. XII, стр. 688 и 1899 г. т. XIII, стр. 273.

³⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1899, № 1 и 22, стр. 6 и 481.

⁴⁾ Ibid. 1900, № 31, стр. 682.

⁵⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1890, стр. 389!

⁶⁾ Русскій архивъ патологін и т. д. 1900, т. IV, стр. 402.

дать, что отдѣльные лейкоциты вскорѣ поглощаютъ мелкія зерна крахмала, въ то время какъ крупныя зерна окружаются цѣлымъ слоемъ фагоцитовъ. Онъ, вмѣстѣ съ нѣкоторыми другими авторами, думаетъ, что амилазъ, найденный въ дефибринированной крови, происходитъ изъ лейкоцитовъ.

Изслѣдуя воспалительные процессы, Леберъ¹⁾ замѣтилъ, что гной вполне асептичнаго гипопіона перевариваетъ фибринъ при 25° тепла и значительно разжижаетъ желатину. Ашальмъ²⁾ подтвердилъ этотъ фактъ и привелъ еще нѣсколько другихъ интересныхъ данныхъ. Онъ изслѣдовалъ растворимые ферменты гноя и между прочимъ гной, вызванный экспериментально впрыскиваніемъ скипидарной эссенціи. Помимо амилаза и фермента, разжижающаго желатину, Ашальмъ нашелъ въ этомъ гноѣ сапоназъ (липазъ), казеазъ и ферментъ, приближающійся къ трипсину. Онъ легко перевариваетъ фибринъ и дѣйствуетъ также на свернутый яичный бѣлокъ. Въ продуктахъ этого пищеваренія Ашальмъ нашелъ также пептонъ, но ему не всегда удавалось обнаружить лейцинъ и тирозинъ. Онъ никогда не наблюдалъ въ гноѣ ни сахара, ни инулаза, ни эмульсина, ни лактаза. Наоборотъ, онъ находилъ большія количества оксидаза, что подтверждаетъ открытіе Портьё³⁾. Послѣдній впервые доказалъ, что ферментъ этотъ, наблюдаемый въ крови, въ живомъ организмѣ находится въ лейкоцитахъ.

Онъ установилъ многочисленными опытами, выполненными относительно самыхъ разнообразныхъ представителей всего животнаго царства, тотъ существенный фактъ, что окисляющіе ферменты, находимые во многихъ органахъ или въ кровяной жидкости, удаленной изъ организма, въ дѣйствительности высвобождаются изъ лейкоцитовъ послѣ того, какъ послѣдніе повреждаются или разрушаются. Въ этомъ отношеніи, слѣдовательно, существуетъ большое сходство съ ферментомъ фибрина.

Чтобы пополнить уже значительное число найденныхъ лейкоцитарныхъ ферментовъ, я упомяну еще растворимый ферментъ, мѣшающій свертыванію. Онъ былъ найденъ Делезеномъ, который вполне доказательно установилъ его дѣйствіе.

Всѣ эти данныя поощряютъ меня настаивать на томъ, что алексинъ есть также одинъ изъ многочисленныхъ растворимыхъ

¹⁾ Die Entstehung der Entzündung. Leipzig, 1891, стр. 508.

²⁾ Comptes rendus de la Société de biologie, 1899, стр. 568.

³⁾ Les oxydases dans la série animale. Paris, 1897.

и внутрилейкоцитарныхъ ферментовъ, и что онъ переходитъ въ жидкости организма только вслѣдствіе разрыва или поврежденія фагоцитовъ.

Нолфъ (I. c.) недавно высказался противъ этого мнѣнія, что заставляетъ насъ прежде всего рассмотреть его доводы.

Во-первыхъ, онъ основывается на аналогіяхъ между раствореніемъ красныхъ шариковъ серумами и нѣкоторыми солями. Но не слѣдуетъ забывать, что гемолизъ представляетъ только одинъ изъ многочисленныхъ примѣровъ дѣйствія алексиновъ. Красные шарики наиболѣе хрупкіе изъ организованныхъ элементовъ и легко растворяются подъ различными вліяніями (умѣреннаго нагрѣванія, воды, солей и т. д.) Но большое число другихъ клѣтокъ, какъ бѣлые кровяные шарики, сѣмянные тѣла, низшіе организмы, гораздо лучше выдерживаютъ дѣйствіе солей и, несмотря на это, очень сильно подвержены вредному вліянію алексиновъ. Нолфъ имѣетъ въ виду преимущественно тѣ опыты, въ которыхъ послѣ продолжительнаго соприкосновенія дѣятельныхъ серумовъ съ красными шариками, онъ безуспѣшно искалъ въ немъ пептонной реакціи. Онъ приготовлялъ свои смѣси въ закупоренныхъ трубкахъ или колбахъ, которыя онъ ставилъ на 24—48 часовъ или даже на цѣлыя недѣли въ термостатъ при 37°. При этихъ условіяхъ гемоглобинъ превращался въ метемоглобинъ, но пептоны никогда не появлялись. Изъ этого Нолфъ заключаетъ, что „алексины, безъ сомнѣнія, не обнаруживаютъ ни малѣйшей пептонизирующей дѣятельности по отношенію къ бѣлковымъ веществамъ кровяныхъ шариковъ“ (I. c., стр. 672).

Противъ этого заключенія слѣдуетъ возразить, что пептонъ есть не единственный продуктъ перевариванія бѣлковыхъ веществъ растворимыми ферментами. При иныхъ условіяхъ химическое разложеніе идетъ дальше, при другихъ — оно останавливается раньше. Такъ, въ человѣческой мочѣ, заключающей пепсинъ, никогда не получаютъ пептонной реакціи съ фибриномъ; перевариваніе послѣдняго идетъ только до стадіи проталбумоза. Но пепсинъ мочи, фиксированный на хлопьяхъ нагрѣтаго фибрина и подвергнутый перевариванію въ подкисленной водѣ, разлагается дальше и въ видѣ конечныхъ продуктовъ даетъ деитероалбуминозъ и пептонъ¹⁾.

¹⁾ Stadelmann „Zeitschrift für Biologie“, 1887, т. XXIV, стр. 226; 1888 — т. XXV, стр. 208. — Patella „Anali universali di medicina e chirurgia“, 1887. — По Huppert'y, Analyse des Harns, 1898, стр. 599.

Въ опытахъ же Нолфа перевариваніе должно было остановиться очень скоро, такъ какъ алексинъ весьма быстро ослабѣваетъ при 37°. Исслѣдователямъ, производившимъ опыты съ гемолитическими серумами, хорошо извѣстно, что даже при низкой температурѣ алексинъ можетъ перестать дѣйствовать уже черезъ 24 часа.

Мы упомянули выше, что Нолфъ, поскольку касается фиксатора, напрасно пытался провести параллель между гемолизомъ произведеннымъ солями и серумами. Онъ не могъ относительно солей найти ничего сравнимаго съ этимъ дѣйствіемъ, въ то время какъ перевариваніе растворимыми ферментами представляетъ безспорныя аналогию съ гемолизомъ. Я припомню открытіе энтерокиназа, растворимаго фермента пищеварительнаго сока собаки, значительно стимулирующаго дѣйствіе ферментовъ поджелудочной железы, а именно трипсина. Это заключеніе вполне подтверждается новыми исслѣдованіями Делезена, сообщенными имъ на международномъ конгрессѣ въ Туринѣ, въ сентябрѣ 1901 года.

Въ 3-ей главѣ было уже сказано, что мы имѣемъ полное право сравнивать дѣйствіе энтерокиназа кишечнаго сока съ дѣйствіемъ фиксатора гемолитическаго серума. Самостоятельно энтерокиназа не дѣйствуетъ какъ растворимый ферментъ, но онъ фиксируется на фибринъ и поразительно облегчаетъ дѣйствіе трипсина. Энтерокиназа выполняетъ ту же роль въ поджелудочномъ пищевареніи, какъ фиксаторъ въ раствореніи красныхъ шариковъ.

Аналогія между резорбированіемъ организованныхъ элементовъ и кишечнымъ пищевареніемъ распространяется еще дальше. При впрыскиваніи крови чуждаго вида подъ кожу или въ брюшную полость различныхъ животныхъ, кровяная сыворотка послѣднихъ становится гемолитичной относительно красныхъ шариковъ этого чуждаго вида. Раствореніе ихъ производится алексиномъ серума дѣятельность котораго очень усилилась вслѣдствіе присутствія большого количества специфическаго фиксатора. Тотъ же фиксаторъ появляется въ жидкостяхъ животныхъ, которымъ, вмѣсто впрыскиванія крови, просто даютъ ее пить; фактъ этотъ былъ установленъ Метальниковымъ ¹⁾.

Другой фактъ, говорящій въ пользу тѣснаго родства между фиксаторомъ и энтерокиназомъ, заключается въ присутствіи обоихъ въ лимфатическихъ органахъ. Такъ, фиксаторы, облегчающіе раствореніе красныхъ шариковъ, находятся въ мезентеріальныхъ

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie. 1901, т. XXIX, стр. 531.

железахъ. И энтерокиназъ, какъ нашель Делезенъ, находится не только въ кишечномъ сокѣ, но и въ Пэйеровскихъ бляшкахъ, въ солитарныхъ и въ мезентеріальныхъ железахъ, въ лейкоцитахъ эксудата и крови.

Опираясь на всѣ эти данныя, мы имѣемъ полное право считать, что гемолитичное вещество кровяныхъ сыворотокъ заключаетъ два растворимыхъ фермента, изъ которыхъ одинъ — алексинъ — соотвѣтствуетъ трипсину, а другой — фиксаторъ — сходенъ съ энтерокиназомъ. Алексинъ, природа котораго начинаетъ опредѣленнѣе выясняться, слѣдовало бы называть цитазомъ, или клѣточнымъ ферментомъ. Къ этой категоріи относится цитазъ макрофагныхъ органовъ — макроцитазъ. По опытамъ Тарасевича, онъ также дѣйствуетъ сильнѣе, если къ нему прибавить фиксаторъ, находящійся въ серумѣ подготовленныхъ животныхъ, нагрѣтомъ до 56°.

Уже было сказано, что при жизни животнаго, макроцитазъ остается локализованнымъ въ фагоцитахъ органовъ и крови. Такъ, когда впрыскиваютъ кровь гуся въ брюшную полость морской свинки, красные шарики перевариваются внутри макрофаговъ, а не въ жидкости перитонеального эксудата. Когда ту же кровь впрыскиваютъ во 2-й или въ 3-й разъ, то замѣчаютъ, что известное количество красныхъ шариковъ становится проникаемымъ и выпускаетъ свой гемоглобинъ, переходящій въ эксудативную жидкость. Отъ нихъ остается одна оболочка и ядро. Послѣднія тотчасъ поглощаются макрофагами, дѣятельность которыхъ при этомъ значительно возбуждена. Въмѣсто того, чтобы выпускать маленькіе отростки, какъ послѣ перваго впрыскиванія крови, фагоциты эти двигаются какъ настоящія амебы. Они выдвигаютъ широкія псевдоподіи, которыми обвалакиваютъ какъ остатки, такъ и еще цѣлыя красные шарики ¹⁾ (фиг. 20).

При этихъ условіяхъ несомнѣнно, что макроцитазъ долженъ находится также и въ брюшной плазмѣ. Но легко доказать, что ферментъ этотъ не предсуществовалъ въ ней, а что онъ высвободился изъ лейкоцитовъ при фаголизѣ. Вслѣдствіе внезапнаго впрыскиванія чуждой крови, фагоциты брюшной лимфы сжимаются, становятся неподвижными и на нѣкоторое время теряютъ

¹⁾ Савченко (Русскій архивъ патологій и т. д. 1901, т. XI, стр. 455), наблюдалъ, что лейкоциты, поглотивъ специфическаго фиксатора, приобретаютъ способность необыкновенно быстро поглощать красные шарики. Тарасевичъ подтвердилъ этотъ фактъ.

свою фагоцитарную способность. Только черезъ болѣе или менѣе продолжительное время фагоциты оправляются отъ фаголиза, притекаютъ въ большомъ количествѣ въ брюшную полость и проявляютъ свою фагоцитарную дѣятельность.

Если выдѣленія въ окружающую жидкость внутривейкоцитарнаго фермента дѣйствительно зависятъ отъ поврежденія фагоцитовъ, т. е. отъ фаголиза, то стоитъ устранить его, чтобы предупредить раствореніе красныхъ шариковъ въ экссудативной жидкости. Для этого достаточно приготовить морскихъ свинокъ (уже нѣсколько разъ привитыхъ гусиной кровью) впрыскиваніемъ свѣжаго бульона, физиологической воды или угольной кислоты въ брюшную полость за день до окончательнаго опыта. Это впрыскиваніе сначала вызываетъ фаголизъ, за которымъ слѣдуетъ обильное выхожденіе лейкоцитовъ.

Когда на слѣдующій день вводятъ такимъ образомъ въ подготовленную брюшную полость извѣстное количество красныхъ шариковъ гуся (освобожденныхъ отъ серума центрифугаціей), то фаголизъ больше не наступаетъ вовсе, или же только въ очень слабой степени и весьма кратковременно.

Дѣйствительно, при этихъ условіяхъ раствореніе красныхъ шариковъ перитонеальной жидкостью сводится къ самымъ минимальнымъ размѣрамъ. Наоборотъ, наблюдается необыкновенно сильное и быстрое поглощеніе красныхъ шариковъ макрофагами. Для того, чтобы опытъ удался, надо впрыскивать гусиную кровь, нагрѣтую приблизительно до 37°.

Даже если ввести красные шарики гуся не въ брюшную полость морской свинки, уже нѣсколько разъ привитой гусиной кровью, а въ ея подкожную клѣтчатку, то и тогда легко можно помѣшать внѣклеточному растворенію красныхъ шариковъ, наблюдаемому, какъ было выше сказано, у новыхъ морскихъ свинокъ.

Такъ какъ при этомъ серумъ гуся, смѣшанный съ его шариками, способствуетъ гемолизу, то его слѣдуетъ устранить центрифугаціей дефибрированной гусиной крови и обмываніемъ шариковъ физиологической водой.

Совокупность приведенныхъ фактовъ вполне доказываетъ, что фагоциты дѣйствительно служатъ источникомъ гемолитическаго фермента.



Фиг. 20. Быстрое захватываніе красныхъ шариковъ гуся макрофагами.

Макроцитазъ остается внутри этихъ клѣтокъ, пока онѣ нормальны; но какъ только онѣ повреждены внезапнымъ впрыскиваніемъ постороннихъ веществъ въ брюшную полость, часть макроцитаза высвобождается и дѣйствуетъ на красные шарики, какъ бы это было внѣ организма.

Такъ какъ только что изложенное заключеніе имѣетъ основное значеніе въ вопросѣ резорбированія и иммунитета, то его слѣдуетъ обставить какъ можно большимъ количествомъ доводовъ. Поэтому считаю нужнымъ обратить вниманіе читателя еще на другой примѣръ резорбированія организованныхъ элементовъ.

Мы уже говорили выше о резорбированіи сѣмянныхъ тѣлъ въ брюшной полости и о роли макрофаговъ при этомъ. Вслѣдствіе ихъ резорбированія, точно такъ же какъ и вслѣдствіе резорбированія красныхъ шариковъ, организмъ пріобрѣтаетъ новыя свойства того же разряда. Какъ Ландштейнеръ ¹⁾, такъ и я самъ ²⁾ могли убѣдиться въ томъ, что кровяная сыворотка и брюшная жидкость животныхъ, привитыхъ сѣмянными тѣлами быка, кролика и человѣка, становятся спермотоксичными, т. е. дѣлаютъ неподвижными и убиваютъ соответственные сѣмянные тѣла.

Наоборотъ, жидкости эти никогда не пріобрѣтаютъ способности даже отчасти растворять ихъ.

Исчезновеніе и окончательное раствореніе сѣмянныхъ тѣлъ происходитъ только внутри фагоцитовъ, почти исключительно въ макрофагахъ.

Мокстеръ ³⁾ доказалъ, что спермотоксинъ, появляющійся въ серумѣ подготовленныхъ животныхъ, состоитъ изъ двухъ веществъ, соответствующихъ тѣмъ, которыя наблюдаются въ гемолитичныхъ серумахъ. Это — макроцитазъ (алексинъ, complément) и фиксаторъ (substance intermédiaire, sensibilisatrice). По его мнѣнію, они тождественны съ веществами, растворяющими красные кровяные шарики.

Мы не станемъ долго останавливаться на этомъ вопросѣ и ограничимся утвержденіемъ того, что дѣйствительно одинъ и тотъ же макроцитазъ растворяетъ красные шарики и останавливаетъ сѣмянные тѣла у одного и того же вида, какъ это было показано и развито въ статьяхъ Бордэ. Наоборотъ, мнѣніе Мокстера относительно тождественности фиксаторовъ въ обоихъ слу-

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1899, стр. 549.]

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 738.

³⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1900, стр. 61.

чаяхъ недопустимо. Они различны, какъ я пытался доказать это въ одной изъ своихъ статей ¹⁾ и какъ слѣдуетъ по общему правилу специфичности фиксаторовъ.

Но въ настоящую минуту насъ особенно интересуетъ, гдѣ находятся и какъ дѣйствуютъ въ живомъ организмѣ оба составныхъ вещества спермотоксина. Этотъ вопросъ былъ подробно изученъ Метальниковымъ ²⁾. Я слѣдилъ за его опытами, и поэтому, представляя здѣсь главные выводы его, я вполне ручаюсь за ихъ точность.

Добытый Метальниковымъ спермотоксинъ отличается отъ разсмотрѣнныхъ нами до сихъ поръ гематоксиновъ тѣмъ, что онъ развивается не вслѣдствіе впрыскиванія клѣточныхъ элементовъ чуждаго вида, но сперматозондовъ того же самаго вида морской свинки. Здѣсь, слѣдовательно, мы имѣемъ дѣло съ такъ называемымъ аутоспермотоксиномъ.

Серумъ нормальной свинки дѣйствуетъ очень слабо на сѣмяныя тѣла этого вида и они остаются подвижными въ теченіе нѣсколькихъ часовъ подъ его вліяніемъ. Но когда морской свинкѣ сдѣлать одну или нѣсколько прививокъ сперматозоидами ея родичей, то ея серумъ и брюшная лимфа становятся явно токсичными и уже черезъ нѣсколько минутъ останавливаютъ движенія сѣмянныхъ тѣлъ. Серумъ такимъ образомъ подготовленныхъ самцовъ морской свинки пріобрѣтаетъ это ядовитое свойство не только по отношенію другихъ самцовъ морской свинки, но также и противъ собственныхъ сѣмянныхъ тѣлъ. Онъ становится, слѣдовательно, явно спермотоксичнымъ.

Если бы спермотоксинъ былъ распредѣленъ въ плазмѣ и другихъ жидкостяхъ организма морской свинки, доставляющей его; то онъ долженъ былъ бы останавливать сѣмяныя тѣла, заключенныя въ половыхъ органахъ. Но опытъ показываетъ какъ разъ обратное. Если у морской свинки, серумъ которой *in vitro* очень аутоспермотоксиченъ, удалить половые органы, то въ эпидидимисѣ находятъ большое количество совершенно живыхъ сѣмянныхъ тѣлъ, очень долго сохраняющихъ подвижность въ физиологической водѣ. Итакъ макроцитазъ не проникъ до сперматозондовъ въ живомъ организмѣ: слѣдовательно, онъ не находился въ плазмѣ.

Привѣемъ морской свинкѣ, серумъ которой сильно аутоспер-

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, т. XIV, стр. 369.

²⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1900, т. XIV, стр. 577.

мотоксиченъ, сѣмянные тѣла частью въ подкожную клѣтчатку, а частью въ брюшную полость. Въ первой области образуется мягкій оттекъ, наполненный просочившейся жидкостью, въ которой совершенно живыя сѣмянные тѣла сохраняютъ подвижность въ теченіе двухъ часовъ.

Въ перитонеальной же жидкости, тѣ же сѣмянные тѣла становятся неподвижными уже черезъ нѣсколько минутъ. Эта значительная разница объясняется тѣмъ, что въ то время, какъ подъ кожей вовсе или почти нѣтъ преобладающихъ лейкоцитовъ, они изобилуютъ въ брюшной полости. Поврежденные, вслѣдствіе впрыскиванія въ нея сѣмянныхъ тѣлъ, фагоциты выпускаютъ часть своего макроцитаза, достаточную для остановки движеній сѣмянныхъ тѣлъ. Но когда Метальниковъ сначала впрыскивалъ въ брюшную полость своихъ аутоспермотоксичныхъ морскихъ свинокъ физиологическую воду, и только на другой день — сѣмянные тѣла, то послѣднія оставались подвижными болѣе часа. При этомъ фаголизъ очень незначителенъ и скоро проходящій; за нимъ скорѣе наступаетъ наплывъ лейкоцитовъ, быстро поглощающихъ сѣмянные тѣла. Многія изъ послѣднихъ поѣдаются живыми: въ то время, какъ головка ихъ уже находится въ макрофагѣ, жгутики еще торчатъ наружу, быстро двигаясь.

Всѣ эти опыты вполне доказываютъ, что при нормальныхъ условіяхъ макроцитазы остаются внутри фагоцитовъ и освобождаются изъ нихъ только во время фаголиза или при свертываніи удаленной изъ организма крови. Но происходитъ ли то же самое относительно фиксатора?

Легко доказать, что этотъ второй растворимый ферментъ находится въ плазмѣ живого организма. Было уже сказано, что сѣмянные тѣла морской свинки, серумъ которой очень аутоспермотоксиченъ, — долго остаются живыми въ физиологическомъ растворѣ поваренной соли. Но, если мы внѣ организма смѣшаемъ ихъ съ серумомъ новой свинки, они остаются подвижными только непродолжительное время (въ теченіе 10—20 минутъ); сѣмянные же тѣла нормальной свинки живутъ въ томъ же серумѣ въ теченіе нѣсколькихъ часовъ. Разница эта объясняется тѣмъ, что сперматозоиды аутоспермотоксичной свинки, хотя и подвижны, но при жизни животного всосали фиксаторъ. Послѣдній находился въ жидкостяхъ и потому могъ проникнуть въ мужскіе половые органы. Здѣсь сѣмянные тѣла насытились имъ и, перенесенныя въ богатый макроцитазомъ серумъ новой свинки, они очень быстро потеряли подвижность. Сѣмянные же тѣла, служа-

щія свидѣтелями, не насыщенныя фиксаторомъ, могли долго жить въ томъ же серумѣ.

Такъ какъ макроцитазъ остается фиксированнымъ въ фагоцитахъ, то нельзя сомнѣваться въ его происхожденіи, онъ вырабатывается этими самими клѣтками. Но откуда происходитъ въ жидкостяхъ свободный фиксаторъ, который именно и есть вещество, развивающееся въ такомъ большомъ количествѣ у подготовленныхъ животныхъ? Не легко точно отвѣтить на этотъ вопросъ. Однако существуетъ много данныхъ, также указывающихъ на его фагоцитарное происхожденіе.

Мы уже знаемъ, что серумъ новыхъ животныхъ заключаетъ мало, а иногда и вовсе не содержитъ фиксатора. Послѣдній появляется въ изобиліи только вслѣдствіе резорбированія соответственныхъ элементовъ—красныхъ шариковъ или сѣмянныхъ тѣлъ. Какъ мы сказали, это резорбированіе почти исключительно производится макрофагами. И фиксаторъ не образуется какъ разъ въ тѣхъ случаяхъ, когда красные шарики, впрыснутые въ брюшную полость того же вида, непосредственно переходятъ въ лимфу, не будучи поврежденными или (за рѣдкими исключеніями) поглощенными фагоцитами. Когда красные шарики гуся, впрыснутые съ дефибрированной кровью подъ кожу морской свинки, претерпѣваютъ частичное раствореніе въ жидкости эксудата, гдѣ фагоцитозъ ограниченнѣе, чѣмъ въ брюшной полости, то производство фиксатора слабо. Послѣ впрыскиванія той же гусиной крови въ брюшную полость морской свинки, гдѣ наступаетъ полный фагоцитозъ—фиксаторъ развивается обильнѣе. Во всѣхъ этихъ случаяхъ, слѣдовательно, существуетъ постоянное соотношеніе между фагоцитозомъ и производствомъ фиксатора. Такъ какъ послѣдній облегчаетъ доступъ цитаза къ клѣткамъ, и такъ какъ резорбированіе ихъ производится преимущественно макрофагами, то неизбежно вывести заключеніе, что фиксаторъ—есть 2-й фагоцитарный ферментъ, въ изобиліи развивающійся во время внутриклѣточного пищеваренія. Только, вмѣсто того, чтобы оставаться внутри фагоцитовъ, фиксаторъ частью выдѣляется ими наружу. Онъ переходитъ въ плазму крови и другихъ жидкостей и, наконецъ, исчезаетъ изъ организма, будучи, вѣроятно, удаленъ выдѣлительными органами.

У безпозвоночныхъ, у которыхъ, какъ мы видѣли, посторонніе красные шарики также резорбируются внутри фагоцитовъ, никогда не удавалось наблюдать гемолитическаго свойства кровяной жидкости, даже послѣ повторныхъ прививокъ. Изъ этого

слѣдуетъ заключить, что у этихъ животныхъ количества фиксатора хватаетъ только для растворенія красныхъ шариковъ внутри фагоцитовъ. Начиная съ рыбъ (припомнимъ примѣръ резорбированія красныхъ шариковъ морской свинки въ организмъ золотой рыбки), производство фиксатора становится гораздо обильнѣе и ферментъ этотъ легко обнаруживаетъ свое дѣйствіе внѣ организма.

Это перепроизводство фермента, дѣйствующаго при фагоцитарномъ резорбированіи, сходно съ переходомъ въ кровь и въ мочу извѣстныхъ пищеварительныхъ ферментовъ, амилаза и пепсина у человѣка и собаки, какъ это было упомянуто въ предъидущей главѣ.

Однимъ изъ лучшихъ доводовъ въ пользу излагаемаго нами положенія служить разборъ явленій, происходящихъ относительно аутоспермотоксическихъ серумовъ морской свинки.

Идея аутоксинавъ впервые была высказана Эрлихомъ въ его статьяхъ, напечатанныхъ въ сотрудничествѣ съ Моргенротомъ и приведенныхъ уже нѣсколько разъ.

Эрлихъ поставилъ себѣ вопросъ, способенъ ли организмъ, резорбирующій красные шарики уже не другого, а своего собственнаго вида, производить гемолитическія вещества? Чтобы отвѣтить на это, онъ впрыскивалъ козью кровь той же козѣ, отъ которой она была взята, или другой козѣ же. При этихъ условіяхъ Эрлиху и Моргенроту¹⁾ удалось добыть изотоксичный серумъ, т. е. такой, который растворялъ кровяные шарики другихъ козъ, чѣмъ та, которая была подготовлена впрыскиваніями крови и которая доставляла серумъ. Но для этого имъ приходилось впрыскивать не цѣльную кровь, а смѣшанную съ водой. Цѣльные красные шарики легко переходятъ въ систему кровообращенія животнаго того же вида, не будучи затронутыми фагоцитами.

Наоборотъ, поврежденные и отчасти растворенные водой шарики легко захватываются и перевариваются фагоцитами.

Опыты же Бордэ показали, что строма красныхъ шариковъ достаточна для производства фиксатора въ то время, какъ гемоглобинъ не вызываетъ развитія этого фермента въ организмѣ. Такъ какъ стромы кровяныхъ шариковъ, впрыснутыхъ со смѣсью крови и воды, должны хорошо перевариваться макрофагами, то онѣ, понятно, могутъ служить для выработки фиксатора.

Резорбированіе приведенныхъ въ примѣръ красныхъ шариковъ

¹⁾ Berliner klinisch. Wochenschrift, 1900, стр. 453.

и сѣмянныхъ тѣлъ можетъ служить схемой для явленій резорбирования организованныхъ элементовъ вообще. Процессы, слѣдующіе за введеніемъ въ организмъ клѣтокъ чуждыхъ видовъ, всегда носятъ одинъ и тотъ же характеръ, а именно: наступаетъ воспалительная реакція съ преобладающимъ вмѣшательствомъ макрофаговъ; внутрикѣлочное перевариваніе внесенныхъ элементовъ; перепроизводство и выдѣленіе фиксатора. Въ то время, какъ макроцитазъ всегда одинъ и тотъ же у одного вида, фиксаторы, наоборотъ, различны и специфичны.

Помимо описанныхъ нами гемо- и спермо-фиксаторовъ, впрыскиваніемъ соответственныхъ клѣточныхъ элементовъ можно получить лейкоцитные, почечные, печеночные, мерцательные фиксаторы и т. д. Въ нашу программу не входитъ разработка этого вопроса¹⁾. Мы должны были только остановиться на тѣхъ сторонахъ резорбирования клѣтокъ, которыя близко касаются задачи иммунитета. Въ слѣдующей главѣ намъ, впрочемъ, придется еще разъ вернуться къ нѣкоторымъ пунктамъ, относящимся къ явленіямъ резорбирования.

¹⁾ Общій очеркъ современнаго положенія вопроса клѣточныхъ ядовъ или цитотоксиновъ былъ изложенъ мною въ *Révue générale des sciences pures et appliquées*, 1901, 15 janvier, стр. 1.

Глава V.

Резорбированіе бѣлковыхъ жидкостей.

Разсасываніе бѣлковыхъ жидкостей. — Осаждающія вещества кровяной сыворотки (précipitines), появляющіяся вѣдствіи резорбированія серумовъ и молока. — Разсасываніе желатины. — Лейкоцитарное происхожденіе фермента, переваривающаго желатину. — Антиэнзимы. — Антиствораживающее вещество. — Антицитотоксины. — Антигемотоксичные серумы. — Ихъ двѣ составныя части: антицитаазъ и антификсаторъ. — Дѣйствіе антицитаза. — Антиспермотоксины. — Происхожденіе антицитотоксиновъ. — Теорія Эрлиха относительно этого вопроса. — Происхожденіе антигемотоксина. — Происхожденіе антиспермотоксина. — Производство этихъ противовеществъ кастрированными самцами. — Антиспермофиксаторъ, полученный при устраненіи сѣмянныхъ тѣлъ. — Распредѣленіе спермотоксина и антиспермотоксина въ организмъ.

Въ началѣ предъидущей главы было сказано, что различныя жидкости, даже наиболѣе сложныя съ точки зрѣнія химическаго состава, легко поглощаются тканями и употребляются организмомъ, безъ вмѣшательства пищеварительныхъ соковъ кишечнаго канала.

Теперь мы должны разсмотрѣть явленія, происходящія при этомъ и постараться выяснитъ механизмъ резорбированія жидкостей въ животномъ организмѣ.

Выше уже мы привели примѣръ кровяной сыворотки, молока и яичнаго бѣлка, легко потребляемыхъ организмомъ при впрыскиваніи ихъ въ брюшную полость или подъ кожу. Постоянно получающееся въ результатъ впрыскиванія этихъ веществъ измѣненіе свойствъ крови, служитъ явнымъ доказательствомъ того, что они перерабатываются, перевариваются тканями. Въ работѣ, сдѣланной въ Пастеровскомъ институтѣ, Ф. Чистовичъ ¹⁾ первый

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1899, т. XXXIII, стр. 413.

показаль, что резорбированіе угриной и лошадиной сыворотки организмомъ кролика вызываетъ въ его крови способность производить специфическіе осадки. Кровяная сыворотка кроликовъ, привитыхъ противъ ядовитаго серума угря, даетъ осадокъ въ смѣси съ угриной сывороткой; сыворотка кроликовъ, привитыхъ лошадиной кровью, даетъ подобный же осадокъ при прибавленіи къ ней лошадиного серума, и т. д. Это свойство было съ тѣхъ поръ подтверждено и изучено нѣсколькими наблюдателями, которые, кромѣ того, примѣнили его для опредѣленія человѣческой крови въ судебно-медицинскихъ изслѣдованіяхъ ¹⁾.

Съ своей стороны, Бордэ ²⁾ открыль, что впрыскиваніе коровьяго молока въ брюшную полость кролика, даетъ его кровяной сывороткѣ свойство образовать осадки исключительно въ смѣси съ коровимъ молокомъ. Этотъ осадокъ очень напоминаетъ створаживаніе казеина, что, однако, не даетъ намъ права отождествлять это осаждающее начало съ сычужимъ ферментомъ. Приведенный фактъ былъ подтвержденъ относительно молока нѣсколькихъ другихъ видовъ и Шютце ³⁾ (въ Берлинскомъ Институтѣ) пробуетъ примѣнить его для распознаванія молока различныхъ животныхъ.

Въ томъ же направленіи изслѣдовали осаждающія вещества (precipitines), искусственно вызванныя въ крови впрыскиваніемъ въ нее яичнаго бѣлка и другихъ бѣлковыхъ веществъ.

Лекленшъ и Валлэ ⁴⁾ подготовили животныхъ, серумъ которыхъ даетъ осадокъ въ смѣси съ бѣлкомъ мочи.

Осаждающіяся вещества служатъ болѣе чувствительными биологическими реактивами, чѣмъ всѣ чисто химическіе реактивы. Эти специфическія вещества кровяной сыворотки относятся къ области растворимыхъ ферментовъ и приближаются скорѣе къ фиксаторамъ (fixateurs), чѣмъ къ цитазамъ. Въ самомъ дѣлѣ, они хорошо выдерживаютъ нагреваніе при 56° и дѣйствіе ихъ постепенно ослабѣваетъ, начиная съ 60° и уничтожается только при температурѣ выше 70°.

Аналогичный растворимый ферментъ былъ обнаруженъ въ

¹⁾ Deutsch. Compt. r. du XIII Congrès International de médecine de Paris. Centralblatt für Bakteriologie. 1901, т. XXIX. Uhlenhuth. Deutsch. med. Wochenschrift. 1900, 7. Fev. Wasserman u. Schütze. Berliner klin. Wochenschrift 1901. 18/II, стр. 187.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 240.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 5.

⁴⁾ C. r. de la Société de Biologie 1901.

кровяной сывороткѣ животныхъ, которымъ впрыскивали желатину.

Делезенъ¹⁾ изучилъ этотъ вопросъ въ своей лабораторіи Пастеровскаго института, и мы обязаны ему наиболѣе существенными и полными данными относительно резорбированія желатинны. Серумъ нормальныхъ животныхъ только слабо, а иногда даже вовсе не разжижаетъ желатинны. Но если ее нѣсколько разъ привить животному, то его серумъ становится гораздо дѣйствительнѣе подобно тому, какъ по отношенію къ клѣточнымъ элементамъ и цѣлому ряду жидкостей. Не осаждаясь, желатина просто растворяется и больше не твердѣетъ при охлажденіи. Вызывающій это дѣйствіе ферментъ серума приближается къ осаждающимъ веществамъ тѣмъ, что онъ хорошо выдерживаетъ 56° и разрушается только при 60°. Онъ дѣйствуетъ какъ трипсинны, въ слегка щелочной, нейтральной или слабо кислой средѣ; но всего лучше въ слабо щелочной средѣ.

Вопросъ, наиболѣе интересующій насъ, касается происхожденія фермента, переваривающаго желатину. Впрыскиваніе нѣсколькихъ кубическихъ сантиметровъ 10% раствора послѣдней въ брюшную полость лабораторныхъ животныхъ, вызываетъ чрезъ нѣсколько часовъ сильный лейкоцитозъ въ перитонеальной жидкости. Въ громадномъ скопленіи лейкоцитовъ—микрофаги многочисленнѣе макрофаговъ.

Незначительное прибавленіе раствора нейтральнаго Эрлиховскаго краснаго вещества къ тысячей капль перитонеальнаго эксудата почти тотчасъ обнаруживаетъ рѣзкую окраску многочисленныхъ вакуоль внутри обоихъ видовъ лейкоцитовъ. Поэтому очевидно, что желатина вызываетъ сильную положительную химіотаксію подвижныхъ фагоцитовъ и что она поглощается ими. Этотъ примѣръ доказываетъ намъ, что фагоциты схватываютъ не только твердыя тѣла, какъ разные клѣточные элементы, окрашенныя зерна и т. д., но что они могутъ также всасывать жидкости, попавшія въ ткани и въ полости организма.

Данныя Делезена очень точно выясняютъ роль подвижныхъ фагоцитовъ въ перевариваніи желатинны. Наилучшіе результаты относительно этого онъ получилъ на собакѣ. Какъ извѣстно, у этого животнаго весьма легко вызвать асептической эксудатъ, очень богатый лейкоцитами. Освобожденный отъ серума и промытый физиологическимъ растворомъ, онъ даетъ въ той же фи-

¹⁾ Compt. rendus de la Société de Biologie, 1900. стр. 51.

зіологической жидкости экстрактъ, легко переваривающій желатину. Но если вызвать эксудатъ у собаки, предварительно подготовленной нѣсколькими впрыскиваніями желатины, того же промыванія, мы получаемъ лейкоциты, экстрактъ которыхъ гораздо сильнѣе перевариваетъ ее. Эта переваривающая способность лейкоцитовъ подготовленной собаки иногда впятеро больше, чѣмъ у нормальной. Въ этомъ примѣрѣ мы, слѣдовательно, имѣемъ несомнѣнно пріобрѣтенную способность перевариванія, указывающую на значительное усиленіе фагоцитарной дѣятельности.

У подготовленныхъ собакъ способность перевариванія лейкоцитовъ гораздо сильнѣе, чѣмъ кровяного серума. Это показываетъ, что источникомъ растворимаго фермента служатъ именно фагоциты.

Результаты изложенныхъ изслѣдованій будутъ намъ крайне полезны при изученіи иммунитета въ строгомъ смыслѣ слова.

Уже давно пробовали сблизить растворимые ферменты, диастазы и энзимы съ бѣлковыми веществами.

Ненцкій и г-жа Зиберъ придерживаются этого мнѣнія въ своихъ новыхъ изслѣдованіяхъ химическаго состава пепсина. Во всякомъ случаѣ обѣ категоріи этихъ веществъ имѣютъ то общее свойство, что послѣ всасыванія ихъ организмомъ въ крови появляются противоположные имъ ферменты. Какъ впрыскиваніе въ ткани или полости тѣла молока, яичнаго бѣлка, серума и т. д.—вызываетъ специфическіе осадки, такъ впрыскиваніе извѣстныхъ энзимовъ вызываетъ въ организмѣ образованіе антиэнзимовъ, или антидиастазовъ.

Уже давно было извѣстно, что кровяная сыворотка многихъ животныхъ мѣшаетъ дѣйствию нѣкоторыхъ энзимовъ. Такъ Рёденъ установилъ, что серумъ нормальной лошади замедляетъ или даже вполне задерживаетъ створаживаніе молока. Часто также наблюдали, что нормальный серумъ болѣе или менѣе мѣшаетъ перевариванію бѣлковыхъ веществъ трипсиномъ.

Но только позднѣе стали готовить антиэнзимы, впрыскивая животнымъ для этого соотвѣтствующія энзимы.

Такъ Гильдербрандту ²⁾ удалось получить антиэмульсинъ въ крови кролика, которому онъ въ нѣсколько пріемовъ впрыскивалъ эмульсинъ. Ферми и Пермосси ³⁾ приготовили анти-

¹⁾ Zeitschrift für physiologische Chemie 1901, т. XXXII, стр. 291.

²⁾ Virchow's Archiv, 1863, т. CXXXI, стр. 32.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 83.

трипсинъ. Дунгернъ ¹⁾ добылъ антидіастазъ противъ протеолитическаго энзима нѣкоторыхъ бактерій. Но, изъ всѣхъ антиэнзимовъ, несомнѣнно, всего лучше изученъ антисычуговый, добытый независимо Моргенротомъ ²⁾ и Брю ³⁾. Первый впрыскивалъ козѣ возрастающія дозы сычуговаго фермента и точными сравнительными изслѣдованіями установилъ появленіе и возрастаніе антисычуговаго фермента въ кровяной сывороткѣ. Коза, давшая наилучшій результатъ, перестала производить антисычуговый ферментъ и никакими средствами нельзя было поднять это производство выше извѣстной границы.

Брю добылъ антисычуговый ферментъ у кроликовъ, которымъ онъ впрыскивалъ сычуговый въ нѣсколько приемовъ. Онъ убѣдился въ томъ, что антисычуговый ферментъ лошадиного серума не діализируетъ и осаждается алкоголемъ и нѣкоторыми солями. Также какъ осаждающее вещество (precipitin) и какъ діастазъ переваривающій желатину,—онъ отлично выдерживаетъ нагрѣваніе до 55°—56° и даже 58° нисколько не дѣйствуетъ на него. Но нагрѣваніе до 60° становится вреднымъ и послѣ трехчасоваго дѣйствія 62°—серумъ вполне теряетъ свойство мѣшать створаживанію казеина сычуговымъ ферментомъ. Моргенротъ и Брю оба допускаютъ, что антисычуговый ферментъ непосредственно нейтрализуетъ сычуговый ферментъ.

Клѣточные яды животнаго происхожденія, или цитотоксины, о которыхъ шла рѣчь въ предыдущей главѣ, также могутъ вызвать образованіе специфическихъ противоядій или антицитотоксиновъ. Изученіе послѣднихъ представляетъ величайшій интересъ для тѣхъ, кого занимаетъ вопросъ иммунитета съ общей точки зрѣнія. Открытіе антицитотоксиновъ было впервые сдѣлано по поводу изученія ядовитаго дѣйствія угринаго серума. Камюсъ и Глефъ ⁴⁾ и независимо отъ нихъ Коссель ⁵⁾ показали, что животныя, привитыя возрастающими дозами угринаго серума, приобретаютъ антитоксическое свойство, защищающее ихъ кровяные шарикки отъ гемолитическаго дѣйствія рыбаго или угринаго

¹⁾ Münchener med. Wochenschr. 1898, стр. 15, août.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1879, т. XXVI, стр. 349 и 1900, т. XXVII, стр. 721.

³⁾ Etudes sur la présure et l'antiprésure, Sceaux, 1900. Thèse de la faculté des sciences de Paris, № 4.

⁴⁾ Archives Internationales de Pharmacodynamie 1898, III et IV.

⁵⁾ Berliner klinische Wochenschr. 1898, № 7.

ядовъ. Ф. Чистовичъ ¹⁾ не только подтвердилъ это открытіе, но прибавилъ къ нему новыя и интересныя данныя.

Смѣшивая внѣ организма антитоксическую сыворотку съ красными кровяными шариками вида, доставляющаго эту сыворотку, и прибавляя къ нимъ гемолитическій угриный серумъ, мы видимъ, что красные кровяные шарики вовсе не разрушаются. Въ пробиркахъ же, служащихъ свидѣтелями, гдѣ антитоксическій серумъ замѣненъ нормальнымъ серумомъ того же вида, красные кровяные шарики, подъ вліяніемъ ядовитаго угринаго серума, очень быстро растворяются. У животныхъ (кроликовъ), привитыхъ угриной сывороткой, не только кровь пріобрѣтаетъ антитоксическую способность, но даже красные кровяные шарики становятся болѣе или менѣе нечувствительными къ яду угринаго серума. Когда освобождаютъ красные кровяные шарики отъ серума кролика, привитаго угриной сывороткой, и когда къ нимъ прибавляютъ угринаго яда, они часто не растворяются. Однако, судя по опытамъ Чистовича, не существуетъ прямой связи между этой пріобрѣтенной невоспримчивостью красныхъ кровяныхъ шариковъ и антитоксичной способностью крови. Иногда даже наблюдается извѣстнаго рода антагонизмъ между обоими свойствами, т. е., красные кровяные шарики кролика, серумъ котораго сильно антитоксиченъ, могутъ быть очень чувствительными къ дѣйствию угринаго яда и наоборотъ.

Токсическое дѣйствіе угринаго серума на красные кровяные шарики большинства позвоночныхъ является естественнымъ свойствомъ, не требующимъ никакой подготовки. Наоборотъ, антитоксическое дѣйствіе противъ угринаго яда развивается только въ результатъ впрыскиванія животнымъ возрастающихъ дозъ угринаго яда. Однако существуютъ также естественные антитоксинны въ крови неподготовленнаго человѣка или животныхъ; они противодѣйствуютъ клѣточнымъ ядамъ (цитотоксинамъ), очень распространеннымъ въ крови многихъ видовъ животныхъ.

Безрѣдка ²⁾ установилъ, что кровяная сыворотка человѣка и многихъ позвоночныхъ заключаетъ вещество, мѣшающее растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ подъ вліяніемъ серумовъ чуждыхъ видовъ. Для обнаруженія этихъ антитоксиковъ надо нагрѣть серумъ до 56° и прибавить къ нему красные кровяные шарики его же вида и гемолитическій серумъ чуждаго вида.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 406.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. XV, 1901.

При этихъ условіяхъ красные кровяные шарики не растворяются, въ то время какъ прибавленіе одного гемолитическаго серума неизбежно вызываетъ раствореніе ихъ.

Но рядомъ съ этими естественными антигемолитизмами наблюдается множество искусственныхъ антигемолитизмовъ, т. е. антитоксиновъ. Бордэ ¹⁾ первый обратилъ вниманіе на этотъ фактъ, имѣющій громадный общій интересъ. Онъ сначала впрыскивалъ кролику сильно гемолитичный для него серумъ курицы. Позднѣе Бордэ ²⁾ добылъ сыворотку противъ искусственнаго гемотоксина. Серумъ морскихъ свинокъ безвреденъ для красныхъ шариковъ кролика. Но, если морской свинкѣ нѣсколько разъ привить кровь кролика, то серумъ первой очень сильно растворяетъ кроличьи красные кровяные шарики. Чтобы помѣшать этому растворенію, стоитъ нѣсколько разъ привить кролику гемотоксичный серумъ подготовленной свинки. Тогда его кровяная сыворотка становится очень антигемотоксичной и отлично защищаетъ кровяные шарики кролика противъ растворяющаго дѣйствія серума морской свинки.

Въ нормальныхъ гемолитичныхъ сывороткахъ, каковы угриная и куриная, не удалось обнаружить присутствія двухъ, дѣйствующихъ совместно веществъ.

Нооборотъ, въ серумахъ животныхъ, которымъ была привита кровь чуждаго вида, легко обнаружить (какъ это было изложено въ предыдущей главѣ) оба составныхъ элемента: цитазъ (алексинъ, complement) и фиксирующее вещество (ambocaptor Эрлиха, substance sensibilisatrice Бордэ). Вотъ почему гораздо большій интересъ представляетъ наученіе антигемотоксиновъ, добытыхъ противъ искусственныхъ гемотоксиновъ. Въ этомъ случаѣ растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ можетъ помѣшать или антитоксическое дѣйствіе, направленное противъ цитаза, или же нейтрализація фиксирующаго вещества (такъ какъ для растворенія красныхъ кровяныхъ шариковъ необходимо совмѣстное дѣйствіе обоихъ). Поэтому Бордэ постановилъ вопросъ, дѣйствуетъ ли добытый имъ серумъ кролика противъ цитаза, или противъ фиксирующаго вещества, или противъ обоихъ одновременно?

Прежде, чѣмъ отвѣтить на этотъ вопросъ, пришлось выяснитъ нѣкоторыя основныя свойства искусственныхъ антигемотоксич-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1899, т. XIII, стр. 285.

²⁾ Ib. 1900, т. XIV, стр. 273.

ныхъ сыворотокъ. Одно изъ главныхъ заключается въ выносливости ихъ къ высокимъ температурамъ: онѣ выдерживаютъ 55° — 60° и даже при 70°, по крайней мѣрѣ отчасти, сохраняютъ свои основныя свойства.

Въ этомъ отношеніи антигемотоксинъ не походитъ на цитазъ, а приближается къ осаждающимъ, фиксирующимъ и агглютинирующимъ веществамъ.

Въ высшей степени тщательные опыты Бордэ показали, что серумъ кролика, подготовленнаго прививками специфическаго гемотоксичнаго серума морской свинки, заключаетъ два вещества: антификсирующее и антицитазъ. Но, въ то время какъ послѣдній находится въ изобиліи, антификсатора очень мало. Бордэ слѣдующимъ образомъ пришелъ къ этому результату. Чтобы помѣшать растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ кролика въ гемотоксичномъ серумѣ морской свинки, ему пришлось прибавлять значительное количество (въ 10—20 разъ большее, чѣмъ гемотоксичнаго) антитоксичнаго серума. Но, будучи нагрѣтымъ до 55°, послѣдній дѣйствовалъ въ гораздо меньшей дозѣ. Такъ, достаточно было прибавить только втрое и даже вдвое больше антитоксичнаго серума, чѣмъ гемотоксичнаго для того, чтобы помѣшать растворенію кровяныхъ шариковъ, какъ мы уже знаемъ, нагрѣваніе до 55° уничтожаетъ цитазъ, который долженъ былъ находиться въ антитоксичной крови кролика. Этотъ цитазъ не въ состояніи растворить красные кровяные шарики того же вида; но, будучи прибавленнымъ къ фиксатору гемотоксичнаго серума морской свинки, онъ (т. е. цитазъ серума кролика) очень хорошо растворяетъ ихъ. Отсюда слѣдуетъ, что гемотоксичный серумъ морской свинки долженъ заключать достаточное количество фиксатора, чтобы допустить раствореніе красныхъ кровяныхъ шариковъ цитазомъ кроличьяго серума. Этотъ антитоксичный серумъ, который только въ большихъ дозахъ можетъ помѣшать гемолизу, заключаетъ, слѣдовательно, мало антификсирующаго вещества. Нагрѣваніе до 55° уничтожаетъ цитазъ кролика; вслѣдствіе этого смѣсь антитоксичнаго кроличьяго серума и гемотоксичнаго серума свинки, растворявшаго раньше кровяные шарики кролика, больше не разрушаетъ ихъ. Происходитъ это отъ того, что свободный фиксаторъ, находившійся въ смѣси, не встрѣчалъ свободного цитаза: у кролика, послѣдній былъ разрушенъ нагрѣваніемъ, а у свинки онъ былъ нейтрализованъ антитоксичнымъ серумомъ. Приведенный опытъ, слѣдовательно, показываетъ, что антитоксичная сыворотка заключаетъ

специфическій антицитазь. Послѣдній можетъ нейтрализовать цитазь свинки, но совершенно безсиленъ противъ цитаза кролика.

Отсюда возникаетъ вопросъ, заключаетъ ли антитоксичный серумъ кролика, кромѣ антицитаза, еще и специфическій антификсаторъ? Бордэ приготовилъ смѣсь антитоксичнаго кроличьяго серума, нагрѣтаго при 55°, съ гемотоксичнымъ серумомъ свинки, также нагрѣтымъ до 55°. Въ этой смѣси оба цитаза (т. е. кролика и свинки) были разрушены нагрѣваніемъ, въ то время какъ антитоксинъ (или антитоксины) кроличьяго серума и фиксаторъ гемотоксичнаго серума оставались нетронутыми. Эта смѣсь, лишенная цитазъ, не была въ состояніи растворить красные шарики кролика. Прибавляя къ ней свѣжіи не нагрѣтый серумъ нормальнаго кролика, въ нее внесли кроличій цитазь. Послѣдній не могъ быть нейтрализованъ антицитазомъ антитоксичнаго серума: не будучи въ состояніи самостоятельно растворять красные шарики кролика, онъ (цитазь) могъ бы произвести гемолизъ только при условіи, если бы смѣсь заключала достаточное количество свободнаго, не нейтрализованнаго специфическаго фиксатора. Но въ дѣйствительности красные кровяные шарики не растворялись въ описанной смѣси. Это доказываетъ, что фиксаторъ былъ нейтрализованъ присутствіемъ антификсатора въ антитоксичномъ серумѣ кролика. Нѣтъ надобности входить въ большія подробности опытовъ Бордэ. Они вполне доказали, что антитоксичный серумъ его кроликовъ дѣйствительно заключалъ оба антитоксина: антицитазь въ изобиліи и гораздо меньшее количество антификсатора.

Эрлихъ и Моргенротъ¹⁾, нашли съ своей стороны и независимо отъ Бордэ, что антигемотоксичный серумъ очень богатъ антицитазами. Послѣ повторныхъ прививокъ козѣ нормальнаго лошадиного серума (чрезвычайно богатаго цитазами), они получили въ кровяной сывороткѣ этой козы антицитазь, очень дѣйствительный противъ цитаза лошади. Антитоксическій серумъ козы не заключалъ антификсаторовъ. Это совершенно естественно, такъ какъ лошадиный серумъ, служившій для прививокъ, происходилъ отъ нормальной лошади и, слѣдовательно, не заключалъ вовсе или весьма мало фиксаторовъ. Но даже въ другомъ случаѣ, когда эти ученые²⁾ прививали собакъ бараній серумъ, очень богатый специфическими фиксаторами для красныхъ шариковъ со-

¹⁾ Berliner klin. Wochenschrift 1900, стр. 684 P. Ehrlich. Proceedings of the royal society 1900. № 432, стр. 424.

²⁾ Jd. 1901, стр. 570.

баки, имъ все же не удалось получить антификсатора. Этотъ фактъ нисколько не уменьшаетъ цѣнности открытія Бордэ антификсаторовъ. Онъ только показываетъ, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ нельзя обнаружить присутствія этого антитоксина въ серумѣ.

Сами Эрлихъ и Моргенротъ высказываютъ по этому поводу предположеніе, что въ приведенныхъ примѣрахъ антификсаторы не выдѣляются въ кровь, а остаются фиксированными на клѣткѣ, произведшей ихъ. Вполнѣ точныя вышеприведенныя данныя, повидимому, однако находятся въ противорѣчій съ утвержденіями нѣкоторыхъ другихъ изслѣдователей. Такъ Шютце ¹⁾, на основаніи своихъ опытовъ надъ антигемотоксичнымъ серумомъ свинки для гемотоксина кролика, пришелъ къ тому выводу, что въ первомъ образуется одинъ антификсаторъ. Прививая своимъ свинкамъ только нагрѣтый до 60°, слѣдовательно, лишенный своего цитаза, гемотоксичный серумъ кролика, заключилъ, что въ немъ остался одинъ специфическій фиксаторъ, способный вызвать образованіе антитоксина. Послѣдній, слѣдовательно, былъ бы антификсаторомъ.

П. Мюллеръ вывелъ аналогичное заключеніе, прививши кроликамъ нагрѣтый гемотоксичный серумъ курицы. Эти прививки вызвали образованіе въ серумѣ кроликовъ антитоксина, принятаго Мюллеромъ за антификсатора.

Эрлихъ и Моргенротъ ²⁾ возстали противъ этого вывода на основаніи своихъ опытовъ съ серумами нормальныхъ животныхъ. Они установили, что эти серумы, будь они привиты свѣжими или нагрѣтыми до 60°, всегда вызываютъ образованіе одного и того же антигемотоксина, который есть ничто иное, какъ антицитаазъ.

Шютце и Мюллеръ, нагрѣвая серумы, думали вполнѣ уничтожить цитазы; они не имѣли въ виду, что послѣдніе, подъ вліяніемъ нагрѣванія, могутъ превратиться въ другія вещества, не растворяющія кровяные шарики, но вполнѣ способныя вызвать образованіе антицитазовъ. Эрлихъ и Моргенротъ обозначаютъ эти новыя вещества, происходящія изъ цитазовъ, подъ вліяніемъ нагрѣванія отъ 55° — 60°, подъ именемъ „комплементоидовъ“. Именно послѣдніе въ опытахъ Шютце и Мюллера вызвали образованіе антоксिनновъ, которые суть ничто иное, какъ антицитазы.

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1900, стр. 431.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1901, стр. 251.

Во всѣхъ приведенныхъ работахъ антицитазы были получены вслѣдствіе прививки животнымъ различныхъ, свѣжихъ или нагрѣтыхъ, кровяныхъ серумовъ.

Вассерманнъ ¹⁾ нашелъ другой способъ для полученія того же результата. Онъ прививаетъ свинкамъ бѣлые кровяные шарики кролика, тщательно очищенные отъ слѣдовъ серума. Черезъ нѣкоторое время сыворотка такимъ образомъ подготовленной свинки становится хотя слабо, но все же ясно антицитазной. Авторъ выводитъ между прочимъ изъ этого опыта, что бѣлые кровяные шарики дѣйствительно заключаютъ цитазы, какъ было часто подтверждено другими наблюдателями.

Какъ дѣйствуютъ антицитазы на цитазы? Общее мнѣніе всѣхъ ученыхъ, занимавшихся этимъ вопросомъ, сводится къ тому, что дѣйствіе антицитазовъ—непосредственное. Бордэ предполагаетъ, что оба вещества настолько тѣсно сливаются, что нагрѣваніе неспособно ихъ разъединить. Цитазы, какъ извѣстно, очень чувствительны къ температурѣ и гемолитическая ихъ способность уничтожается при 55°. Наоборотъ, антицитазы, какъ было сказано выше, гораздо устойчивѣе противъ нагрѣванія. Бордэ приготовлялъ смѣси гемолитическихъ, цитазныхъ, серумовъ съ антигемолитическими. Онъ получалъ такимъ образомъ нейтральные серумы, не дѣйствующіе вовсе или только въ очень слабой степени на красные кровяные шарики, ставшіе чувствительными подѣ влияніемъ специфическаго фиксатора. Эти смѣси также не обнаруживали вовсе или очень слабо антигемотоксичныхъ свойствъ.

Если цитазы остаются свободными въ этой смѣси рядомъ съ антицитазомъ, то можно предсказать, что нагрѣваніе до 55° возвратитъ антицитазамъ ихъ антигемотоксичную способность. И въ самомъ дѣлѣ: разъ, что цитазы разрушены нагрѣваніемъ до 55°, въ смѣси останутся дѣйствующими одни антицитазы. Но опыты, сдѣланные въ этомъ смыслѣ, показали, что нагрѣваніе смѣсей не восстанавливаетъ антигемотоксичной способности, т. е., что антицитазъ окончательно слился съ цитазомъ.

Эрлихъ и Моргенротъ убѣдились въ томъ, что ихъ антигемотоксинъ не имѣетъ никакого вліянія ни на красные шарики, ни на фиксаторы и исключительно мѣшаетъ дѣйствию цитазы. Они прибавляли красные кровяные шарики кролика къ смѣси изъ антицитазнаго серума съ козымъ, нагрѣтымъ до 56° и не заключающимъ больше фиксатора.

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1901. т. XXXVII. стр. 190.

Затѣмъ они центрифугировали эту жидкость, чтобы освободить отъ нея красные кровяные шарики; затѣмъ эти послѣдніе подвергались вліянію гемолитическаго нормальнаго лошадинаго серума. Раствореніе ихъ происходило безъ всякой задержки, потому что антицитазъ былъ вполне удаленъ центрифугаціей и не соединялся ни съ красными шариками, ни съ фиксаторомъ.

Эрлихъ и Моргенротъ добывали различные антицитазы прививкой серума однихъ видовъ животныхъ другимъ. При этомъ они замѣтили, что прививки серума сосѣднихъ видовъ, не вызывали образованія антицитазовъ. Такъ, прививая кровяную сыворотку козы барану или обратно, имъ никогда не удавалось получить антицитазный серумъ.

Въ настоящее время помимо антигемотоксичнаго, уже добыли нѣсколько другихъ подобныхъ антицитотоксичныхъ серумовъ. Такимъ образомъ Делезенъ ¹⁾ приготовилъ серумъ, мѣшающій дѣйствию невротоксина и цитотоксина печеночныхъ клѣтокъ. Намъ ²⁾ удалось получить кроличій серумъ, предохраняющій сѣмянные тѣла кролика отъ неподвижности, вызываемой у нихъ специфическимъ спермотоксиномъ морской свинки. Затѣмъ Метальниковъ ³⁾ приготовилъ (въ Пастеровскомъ институтѣ) другой антиспермотоксичный серумъ, мѣшающій специфическому спермотоксину кролика останавливать сѣмянные тѣла морской свинки.

Такъ какъ нѣкоторыя стороны исторіи этихъ антиспермотоксичныхъ представляютъ общій интересъ, то мы нѣсколько остановимся на этомъ вопросѣ. Два вышеупомянутыхъ спермотоксина отличаются нѣкоторыми особенностями. Начавъ прививки кроличьяго сперматоксина свинкамъ, Метальниковъ думалъ, что это очень легкая задача и что послѣ нѣсколькихъ прививокъ серумъ свинокъ уже станетъ антиспермотоксичнымъ. Въ результатѣ оказалось совершенно обратное.

Этотъ серумъ, смѣшанный съ смермотоксичнымъ, вовсе не былъ въ состояніи помѣшать остановкѣ подвижности сѣмянныхъ тѣлъ морской свинки.

Только нагрѣтый до 56° серумъ подготовленныхъ свинокъ обнаружилъ совершенно явное антиспермотоксичное дѣйствіе. Очевидно бездѣйствіе негрѣтаго серума зависитъ отъ токсиче-

¹⁾ Работа Делезена будетъ вскорѣ напечатана въ *Annales de l'Inst. Pasteur*.

²⁾ *Annales de l'Institut Pasteur* 1000, т. XIV, стр. 5.

³⁾ *Id.*, стр. 583.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

свиннокъ, то надо предполагать, что антиспермотоксичный серумъ моихъ подготовленныхъ кроликовъ заключалъ антификсаторы. Разница между антиспермотоксичными серумами Метальникова и моими аналогична той, которую наблюдаютъ между антигемотоксичными сыворотками. Нѣкоторыя изъ нихъ заключаютъ одинъ антицитазъ, но есть несомнѣнно и такія, которыя заключаютъ и антификсаторъ.

Такъ какъ этотъ результатъ имѣетъ общее значеніе, то я долженъ былъ провѣрить его еще другимъ способомъ.

Однимъ кроликамъ я привилъ спермотоксичный серумъ свинки, а другимъ нормальный. Количество цитазовъ приблизительно одинаково въ обоихъ; поэтому, если антиспермотоксичный серумъ заключаетъ только антицитазъ, то серумы, полученные въ результатѣ прививки нормальной и специфической сыворотки, должны были бы имѣть одинаковую предохранительную силу. Опытъ показываетъ какъ разъ обратное. Такъ, антиспермотоксичный кроличій серумъ, полученный вслѣдствіе прививокъ сыворотки отъ нормальной свинки, всегда оказывался гораздо слабѣе, чѣмъ серумъ кролика, привитаго спермотоксичной сывороткой отъ подготовленной свинки. Первый, слѣдовательно, заключалъ одинъ антицитазъ, а второй — также и антификсаторъ.

Этотъ выводъ подтверждается опытами Вейхгардта ¹⁾, сдѣланными въ моей лабораторіи.

Познакомившись съ составомъ антицитоксиновъ, мы теперь можемъ перейти къ вопросу о происхожденіи ихъ, а также и аналогичныхъ имъ ферментовъ, способствующихъ резорбированію бѣлковыхъ веществъ въ крови и тканяхъ.

Мы уже упоминали, что лейкоциты содержатъ растворимые ферменты, переваривающіе желатину, и что у животныхъ, которымъ выпрыскиваютъ послѣднюю, они выдѣляютъ больше этихъ ферментовъ. Въ этомъ случаѣ обнаруживается извѣстнаго рода приученіе лейкоцитовъ къ усиленному выдѣленію пищеварительныхъ ферментовъ. Въ 3-й главѣ мы указали подобное же явленіе относительно увеличенія количества панкреатическихъ ферментовъ при кишечномъ пищевареніи. Итакъ, дозволительно считать лейкоцитовъ и, вѣроятно, фагоцитовъ вообще, производителями растворимаго фермента, переваривающаго желатину.

Можно ли распространить это и на другія вещества, принимающія дѣятельное участіе въ резорбированіи бѣлковъ въ жид-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. XV, 1901.

костяхъ и тканяхъ организма? До сихъ поръ еще не изучили происхожденія осаждающихъ веществъ (precipitines) и антиферментовъ, какъ, напр., антисычуговаго.

Эта задача такъ сложна и трудна, что въ настоящее время еще невозможно ее рѣшить. Извѣстно, однако, что введеніе этихъ веществъ въ организмъ вызываетъ реакцію, сходную съ указанной нами относительно впрыскиванія желатинны въ брюшную полость свинки.

Такъ Моргенротъ ¹⁾ наблюдалъ, что подкожная прививка стерильнаго сычуговаго фермента вызываетъ у козы сильный мѣстный инфильтратъ и лихорадочное состояніе.

Мы имѣемъ право заключить, что этотъ ферментъ, слѣдовательно, производитъ значительную лейкоцитарную реакцію. Гильдебрандтъ ²⁾ показалъ прямыми опытами, что сычужовый ферментъ, введенный въ капиллярныхъ трубочкахъ подъ кожу кролика, вызываетъ сильную положительную химіотаксію бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Послѣдніе образуютъ при этомъ лейкоцитарныя пробки, длиною въ нѣсколько миллиметровъ. По изслѣдованіямъ же Бріо, организмъ кролика можетъ производить антисычужовый ферментъ. Кромѣ того, Гильдебрандтъ нашель, что подобныя же явленія вызываются нѣсколькими другими діастазами или гидролитическими ферментами, какъ инвертиномъ и эмульсиномъ. Итакъ, введенныя въ ткани вещества сложнаго химическаго состава способны вызывать образованіе анти-тѣлъ и производить вообще лейкоцитарную реакцію. Это подаетъ поводъ вообще признать, что лейкоциты способны производить анти-тѣла.

Но хотя эта гипотеза и очень вѣроятна, мы не имѣемъ еще достаточно фактовъ, чтобы считать ее доказанной.

Поэтому, чтобы выяснитъ происхожденіе антитоксиновъ и аналогичныхъ имъ тѣлъ, мы должны изучитъ документы, собранныя о нихъ. Большое число точныхъ данныхъ, накопленное относительно антигемотоксиновъ, однако, недостаточно выясняетъ намъ ихъ происхожденіе. Такъ какъ гемотоксины дѣйствуютъ на красныя кровяныя шарики, то возникаетъ вопросъ, не сами ли эти шарики, защищаясь, образуютъ антигемотоксины и выдѣляютъ избытокъ ихъ въ кровь и жидкости вообще? Сдѣланныя изслѣдованія касаются, главнымъ образомъ, антигемотоксина кроличьяго серума, по отношенію къ яду угриной сыворотки.

¹⁾ Centralblatt f. Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 352.

²⁾ Virchow's Archiv, 1893, т. CXXXI, стр. 7.

Разсмотримъ сначала вопросъ, возможно ли вообще приписать краснымъ кровянымъ шарикамъ производство антигемотоксина? Если это такъ, то, по всей вѣроятности, красные кровяные шарики животныхъ, серумъ которыхъ антигемотоксиченъ, должны быть невоспримчивыми къ токсину; мы знаемъ, напримѣръ, что бѣлые кровяные шарики, производящіе желатиназъ, гораздо лучше перевариваютъ желатину, чѣмъ ихъ же серумъ.

Въ опытахъ надъ кроликами, иммунизированными противъ угриного яда, Чистовичъ нашель, что красные кровяные шарики кролика часто очень чувствительны къ яду, въ то время какъ его кровяной серумъ обнаруживаетъ сильную антигемолитичную способность. Только позднѣе, когда серумъ теряетъ большую часть этой способности, красные шарики становятся невоспримчивыми къ угринному яду.

Но прежде чѣмъ отрѣшиться отъ гипотезы образованія антигемотоксина красными кровяными шариками, надо убѣдиться, нельзя ли согласить ее съ фактами, помощью теоріи Эрлиха ¹⁾ о боковыхъ цѣпяхъ? Теорія эта была создана съ цѣлью объяснить образованіе и дѣйствіе антитоксиновъ противъ бактеріальныхъ и растительныхъ ядовъ.

Эрлихъ затѣмъ распространилъ ее на цитотоксины, антицитотоксины и на бактерицидныя вещества.

По Эрлиху, сложная молекула бѣлковыхъ веществъ заключаетъ, помимо неизмѣняемаго центрального ядра, еще множество боковыхъ цѣпей или приемниковъ (*récepteurs*). Послѣдніе выполняютъ различныя побочныя функціи и служатъ для питанія клѣтокъ. Вслѣдствіе этого приемники обнаруживаютъ сильное сродство къ разнымъ веществамъ, необходимымъ для поддержанія жизни клѣточныхъ элементовъ.

При нормальныхъ условіяхъ приемники поэтому схватываютъ питательныя молекулы, подобно тому, какъ листъ *Dionaea* схватываетъ мухъ, служащихъ ему пищей. Въ извѣстныхъ условіяхъ тѣ же приемники могутъ захватить сложныя молекулы бѣлковыхъ веществъ, каковы различныя токсины. Въ этомъ случаѣ приемникъ, вмѣсто того, чтобы слиться съ молекулой, служащей для поддержанія жизни, сливается съ такой, которая отравляетъ клѣтку.

Что касается строенія токсиновъ, то Эрлихъ предлагаетъ слѣ-

¹⁾ *Klinisches Jahrbuch* т. VI, 1897. *Proceedings of the R. society.* 1900 № 432, стр. 424. — Ehrlich, Lazarus, Pincus — *Leukämie etc.* *Nothnagel's Specielle Pathologie und Therapie*, 1901, т. VIII, *Schlussbetrachtungen*, стр. 163.

дующую теорію. По его мнѣнію, ихъ молекулы заключаютъ двѣ атомныя группы: одну—ядовитую токсифорную, и другую—гаптофорную, служащую для сліянія съ пріемниками. Ядовитая группа сложнаго токсина, какъ рыбаго яда, можетъ проникнуть въ красный кровяной шарикъ только при помощи гаптофорной группы и соотвѣтствующаго пріемника (ресептора).

Когда красный кровяной шарикъ поглотилъ большое количество молекулъ рыбаго яда, совмѣстное дѣйствіе токсифорныхъ группъ нарушаетъ его жизнѣнность и онъ растворяется. Но если красный кровяной шарикъ былъ затронутъ только незначительнымъ числомъ яловитыхъ молекулъ, которое не могло повредить его жизнѣнности, то дѣло ограничивается однимъ насыщеніемъ ресепторовъ, слившимся съ гаптофорными группами рыбаго яда. Такъ какъ пріемники играютъ существенную роль въ питаніи краснаго шарика, послѣдній воспроизводитъ ихъ въ большемъ количествѣ, чѣмъ ихъ было прежде. Дѣйствительно извѣстно, что при явленіяхъ возстановленія часто происходитъ перепроизводство новообразованныхъ частей. По Эрлиху, именно это вызываетъ появленіе антитоксиновъ въ жидкостяхъ организма.

Пріемники, образованные красными кровяными шариками въ излишество, переполняютъ послѣднихъ и, не находя больше мѣста внутри ихъ, выбрасываются наружу. Они переходятъ тогда въ кровь и въ жидкости организма. Когда же, послѣ новаго впрыскиванія токсина, послѣдній всасывается кровью, онъ встрѣчаетъ въ ней множество свободныхъ пріемниковъ съ сильнымъ средствомъ къ его гаптофорной группѣ. Химическое соединеніе между обоими веществами тотчасъ же происходитъ въ плазмѣ. Это мѣшаетъ гаптофорной группѣ токсина соединиться съ пріемниками красныхъ шариковъ и вредитъ послѣднимъ введеніемъ въ нихъ токсифорной группы. По этой теоріи тѣ же самые пріемники, которые, будучи свободными въ жидкостяхъ, выполняютъ функцію антитоксиновъ,—внутри красныхъ шариковъ становятся носителями яда и, слѣдовательно, выполняютъ филотоксичную функцію.

Эти столь противоположныя роли пріемниковъ часто сравниваютъ съ громоотводомъ. Связанные съ молекулою живої протоплазмы, они притягиваютъ токсинъ, какъ громоотводъ—молнію, когда онъ дурно устроенъ.

Съ этой точкой зрѣнія легко объяснить, почему у животныхъ, у которыхъ жидкости антитоксичны, красныя кровяныя шарки сами по себѣ тѣмъ не менѣе чувствительны къ угрипному серуму,

какъ это показалъ Чистовичъ. Удаленные изъ защительной жидкости иммунизированнаго организма и поставленные въ соприкосновеніе съ ядовитымъ угринымъ серумомъ, красные шарики, посредствомъ своихъ многочисленныхъ пріемниковъ, притягиваютъ гаптофорныя группы угринаго яда. Послѣднія, въ свою очередь, вовлекаютъ за собой токсифорныя группы, безпрепятственно растворяющія красные кровяные шарики. Но теорія эта не объясняетъ, однако, многочисленныхъ случаевъ, гдѣ красные шарики привитыхъ противъ угринаго яда кроликовъ нечувствительны къ нему. Камюсъ, Глей и Коссель, независимо другъ отъ друга пришли къ тому результату, что у иммунизированныхъ кроликовъ красные кровяные шарики, тщательно освобожденные отъ серума и подверженные дѣйствию угринаго яда, не растворяются имъ. Наоборотъ, при тѣхъ же условіяхъ они быстро растворяются у новыхъ неподготовленныхъ кроликовъ.

Ф. Чистовичъ, со своей стороны, подтвердилъ этотъ фактъ и прибавилъ новый, а именно, что нечувствительность красныхъ шариковъ наблюдается всего чаще въ томъ періодѣ, когда серумъ кролика теряетъ свою антитоксичную способность. Красные кровяные шарики никогда не должны были бы обнаруживать сопротивленія яду, если бы пріемники ихъ у иммунизированнаго кролика, благодаря ихъ сильному сродству къ гаптофорной группѣ молекулы угринаго яда, исключительно притягивали токсифорную группу яда, подобно тому какъ дурно установленный громоотводъ притягиваетъ молнію. Это противорѣчіе нельзя устранить предположеніемъ, будто красные шарики, ставши нечувствительными, отбросили всѣ свои пріемники. Въ самомъ дѣлѣ, если послѣдніе такъ необходимы для питанія кѣтки, что связанность ихъ вызываетъ необыкновенное перепроизводство наводняющей жидкости организма, то нельзя, очевидно, допустить существованія красныхъ шариковъ, вполнѣ лишенныхъ соотвѣтствующихъ пріемниковъ.

Итакъ, гипотеза производства антигемотоксина красными шариками, рассмотрѣнная съ двухъ различныхъ точекъ зрѣнія, наталкивается на очень серьезныя затрудненія. Становится, слѣдовательно, вѣроятнымъ, что источникъ антигемотоксина—въ другихъ кѣточныхъ элементахъ. Такъ какъ каждое впрыскиваніе угринаго яда вызываетъ постоянную общую и мѣстную реакцію со стороны лейкоцитовъ, то мы въ правѣ обратиться къ нимъ. Чистовичъ дѣйствительно наблюдалъ, что угриный серумъ, впрыснутый кролику въ несмертельной, но иммунизирующей дозѣ, вызываетъ спланный гиперлейкоцитозъ.

Чтобы выяснитъ столь сложный вопросъ происхожденія антицитоксиновъ, пришлось искать экспериментальное средство исключить органъ, въ которомъ можно было предполагать источникъ этого анти-тѣла. Такъ какъ нечего было и думать о возможности удаленія всѣхъ красныхъ или бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ большинства тканей и органовъ, то оставалась одна возможность, а именно — вполне удалить мужскіе половые органы.

Мы уже знаемъ, что впрыскиваніе сѣмянныхъ тѣлъ легко вызываетъ образованіе смермотоксина, и что послѣдній, въ свою очередь, вызываетъ развитіе соответствующаго антиспермотоксина. Если антитоксинъ производится сѣмянными тѣлами, т. е. элементами, имѣющими особенное средство со смермотоксиномъ, то слѣдовало бы ожидать, что кастрированный самецъ не въ состояніи дать антиспермотоксина. Въ виду этого, мы выполнили цѣлый рядъ опытовъ, вполне доказавшихъ, что самцы кроликовъ, лишеныя половыхъ органовъ, точно такъ же способны образовать антиспермотоксины въ своихъ жидкостяхъ, какъ и не кастрированныя ихъ свидѣтели. Точно такъ же самки кролика, какъ и дѣтеныши обоеихъ половъ, не достигшія половой зрѣлости, реагируютъ на впрыскиваніе смермотоксина образованіемъ соответствующаго антиспермотоксина. Слѣдовательно, несомнѣнно, что специфическіе элементы, чувствительные къ дѣйствию клѣточного яда, совершенно не необходимы для образованія соответствующаго клѣточного противоядія. Этотъ результатъ вполне гармонируетъ съ вышеназложеннымъ предположеніемъ, что нельзя смотрѣть на красныя шарики какъ на производителей антигеммотоксина. Относительно же антиспермотоксина этотъ фактъ можно было установить строго опытнымъ путемъ.

Но теперь возникаетъ слѣдующій вопросъ. Мы видѣли, что антицитотоксины состоятъ изъ двухъ различныхъ веществъ: антицитаза и антификсатора. Первый является антитоксиномъ, способнымъ нейтрализовать цитазъ, т. е. растворимый ферментъ, служащій ядомъ безразлично для всѣхъ клѣточныхъ элементовъ. Поэтому неудивительно, что устраненіе сѣмянныхъ тѣлъ нисколько не мѣшаетъ образованію антицитаза организмомъ, которому впрыскиваютъ цитотоксинъ. Послѣдній, какъ мы уже знаемъ, заключаетъ цитазъ рядомъ съ специфическимъ фиксаторомъ. Этотъ цитазъ можетъ дѣйствовать на безразлично какого рода клѣтки, лишь бы онъ встрѣтилъ фиксатора или какое бы то ни было другое средство проникновенія внутрь клѣтки.

Мы видѣли, что антиспермотоксинъ, добытый Метальнико-

вымъ у морскихъ свинокъ, заключалъ одинъ антицитазъ. Между его животными, привитыми спермотоксиномъ, находился кастрированный самецъ, который также произвелъ антицитазъ.

Въ этомъ нѣтъ ничего удивительнаго, такъ какъ впрыснутый цитазъ долженъ былъ фиксироваться на многихъ другихъ клѣткахъ, могущихъ образовать антицитазъ.

Но примѣръ образованія антицитаза у нашихъ кастрированныхъ кроликовъ очень различенъ.

Намъ не приходилось нагрѣвать серума этихъ кроликовъ до 56° для того, чтобы онъ обнаруживалъ свое дѣйствіе; не было надобности освободить его отъ собственнаго цитаза, который могъ бы дѣйствовать подъ вліяніемъ фиксатора, если бы онъ, за отсутствіемъ антификсатора, остался свободнымъ въ прибавленномъ спермотоксинѣ. И такъ, антификсаторъ несомнѣнно находился въ серумѣ кастрированныхъ самцовъ, который, слѣдовательно, оказался способнымъ производить не только антицитазъ, но и антификсаторъ. Результатъ этотъ былъ еще подтвержденъ сравнительными опытами на кастрированныхъ самцахъ кролика. Однимъ изъ нихъ прививали спермотоксичный серумъ морской свинки, а другимъ — сыворотку нормальной свинки.

Уже нѣсколько разъ было показано ¹⁾, что у нормальныхъ и у вакцинированныхъ животныхъ количество цитазовъ приблизительно одно и то же. Слѣдовательно, если бы антиспермотоксины заключали одинъ антицитазъ, то впрыскиваніе какъ специфическаго, такъ и нормальнаго серумовъ морской свинки должно было бы имѣть одинъ и тотъ же результатъ. Серумы кастрированныхъ кроликовъ, привитыхъ этими двумя серумами свинокъ должны были бы обнаруживать одинаковыя антиспермотоксичныя свойства. Опыты показали обратное. Серумъ кастрированнаго кролика, привитаго нѣсколько разъ серумомъ нормальной свинки, становится явно антиспермотоксичнымъ.

Но его способность предохранять сѣмянные тѣла кролика отъ потери подвижности подъ вліяніемъ спермотоксина свинки гораздо меньшая, чѣмъ въ серумѣ другихъ кастрированныхъ кроликовъ, привитыхъ спермотоксичнымъ серумомъ свинки. Само собою разумѣется, что всѣ остальные условія опытовъ въ этихъ двухъ категоріяхъ кроликовъ были вполне равны.

И такъ, нѣсколько серій фактовъ приводятъ къ тому общему

¹⁾ Bordet. Annales de l'Institut Pasteur 1895, т. IX, стр. 499.—Dungern. Münchener med. Wochenschrift. 1900, стр. 678.

основному выводу, что организмъ, лишенный своихъ мужскихъ половыхъ органовъ, тѣмъ не менѣе способенъ производить антиспермофиксаторы. Намъ могутъ выставить нѣкоторые опыты Эрлиха и Моргенрота противъ выведенныхъ нами заключеній изъ того факта, что антиспермотоксичный серумъ кастрированнаго кролика, привитаго спермотоксичнымъ серумомъ, дѣйствуетъ, не будучи нагрѣтымъ. Мы сказали, что въ этомъ случаѣ дѣйствіе антиспермотоксина доказываетъ, что серумъ подготовленнаго кролика заключаетъ антификсаторъ. Другими словами, если бы фиксаторъ не былъ нейтрализованъ, онъ позволилъ бы цитазу серума кролика остановить подвижность сѣмянныхъ тѣлъ. Между тѣмъ оба вышеупомянутые наблюдатели ¹⁾ показали, что прививка животнымъ различныхъ серумовъ можетъ вызвать въ ихъ крови развитіе антитоксиновъ. Цитазъ кастрированнаго кролика, до прививокъ спермотоксина способный останавливать сѣмянные тѣла кролика, подъ вліяніемъ фиксатора можетъ стать недействительнымъ послѣ выпрыскиванія спермотоксичнаго серума морскихъ свинокъ.

Чтобы выяснитъ этотъ вопросъ, я поручилъ Вейхгардту ²⁾, работавшему на эту тему въ моей лабораторіи, попробовать возстановитъ дѣятельность спермотоксина, поставленнаго въ соприкосновеніе съ антиспермотоксичнымъ серумомъ при помощи не нагрѣтыхъ серумовъ новыхъ животныхъ. Сѣмянные тѣла кролика были введены въ опредѣленную смѣсь спермотоксичнаго серума морской свинки, нагрѣтаго до 56° съ также нагрѣтымъ до 56° антиспермотоксичнымъ серумомъ кастрированнаго кролика, привитаго спермотоксиномъ. Сѣмянные тѣла остаются вполнѣ подвижными въ смѣси, заключающей специфичный фиксаторъ (въ спермотоксичномъ серумѣ свинки) и антиспермотоксинъ. Къ смѣси прибавляютъ немного кроличьяго или нормальнаго лошадинаго ненагрѣтаго серума. Серумы эти содержатъ цитазъ и отлично могли бы парализовать сѣмянные тѣла, если бы въ смѣси находился свободный фиксаторъ, который служилъ бы звеномъ между цитазомъ и сѣмяннымъ тѣломъ. Между тѣмъ при этихъ условіяхъ сѣмянные тѣла очень долго остаются подвижными. Фиксаторъ, слѣдовательно, болѣе не дѣятеленъ, будучи нейтрализованнымъ антификсаторомъ антиспермотоксичнаго серума кастрированнаго кролика.

¹⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1902, стр. 255.

²⁾ Annales de l'Inst. Pasteur. 1901, т. XV.

Въ контрольномъ опытѣ употреблялись тѣ же вещества, только серумъ кастрированнаго кролика, привитаго спермотоксиномъ, былъ замѣненъ сывороткой другого кастрированнаго же кролика, но привитаго нормальнымъ серумомъ морской свинки.

Въ этой послѣдней смѣси сѣмянные тѣла останавливались черезъ короткое время, потому что фиксаторъ, не будучи нейтрализованнымъ, позволялъ кроличьему и лошадиному цитазу соединяться съ ними.

Изъ всѣхъ этихъ данныхъ вытекаетъ, что антиспермотоксичный серумъ кастрированнаго самца кролика, подготовленнаго прививками нормальнаго серума новыхъ морскихъ свинокъ, заключаетъ только антицитазъ. Серумъ же кастрированныхъ самцовъ кролика, подготовленныхъ специфическимъ спермотоксичнымъ серумомъ морскихъ свинокъ, содержитъ и антицитазъ, и антификсаторъ. Послѣдній, слѣдовательно, образовался помимо чувствительныхъ элементовъ, т. е. сѣмянныхъ тѣлъ.

Установивъ фактъ, что антиспермотоксины образуются не въ мужскихъ половыхъ органахъ, надо было еще опредѣлить ихъ настоящій источникъ.

Съ этой цѣлью мы привили молодымъ кроликамъ (способнымъ производить спермотоксинъ) спермотоксичный серумъ и постарались прослѣдить его участь въ организмѣ. Когда прививаютъ спермотоксичный серумъ свинки въ брюшную полость кролика, то находятъ затѣмъ значительное количество спермотоксина въ утолщенной части сальника, состоящаго изъ лимфоидной ткани. Но большая часть яда переходитъ въ кровообращеніе, а оттуда въ различные органы и фиксируется въ нихъ, какъ, напр., въ селезенкѣ.

Въ то время, когда спермотоксинъ находится въ крови, набираютъ известное количество послѣдней въ трубочки, заключающія нѣсколько капель экстракта головъ пьавокъ (мѣшающаго свертыванію крови). Эту кровь центрифугируютъ, затѣмъ осаждаютъ плазму и сравниваютъ ея способность останавливать подвижность сѣмянныхъ тѣлъ съ соответствующей способностью серума той же крови, но добытаго обыкновеннымъ путемъ. Оказывается, что плазма всегда богаче спермотоксиномъ, чѣмъ соответствующій серумъ. Иногда эта разница даже очень велика.

Часть спермотоксина переходитъ въ почки и въ надпочечныя капсулы. Очень вѣроятно, что известное количество спермотоксина можетъ быть выдѣлено мочеполовыми органами, подобно тому, какъ мы видимъ это относительно многихъ растворимыхъ ядовъ.

Немного спермотоксина обнаруживается также въ мужскихъ и женскихъ половыхъ железахъ молодыхъ, не кастрированныхъ кроликовъ.

Намъ не удалось найти какого-нибудь главнаго очага производства анти-спермотоксина. Всего раньше спермотоксичная способность обнаруживается въ плазмѣ, которая впоследствии является болѣе антитоксичной, чѣмъ какіе бы то ни было органы. Изъ числа тканей, фиксирующихъ спермотоксинъ, половые элементы нисколько не играютъ существенной роли въ производствѣ антиспермотоксина. Опыты надъ кастрированными кроликами вполне доказали это.

Наоборотъ, становится все болѣе и болѣе вѣроятнымъ, что антиспермотоксичныя вещества вырабатываются фагоцитарной системой, разбросанной въ различныхъ органахъ, т. е. лейкоцитами.

Мы имѣемъ на это очень цѣнное указаніе въ фиксаціи спермотоксина лейкоцитами крови, а также клѣтками сальника и селезенки.

Отсутствіе монополіи какого бы то ни было органа задерживать спермотоксинъ и заключать затѣмъ преобладающее количество антиспермотоксина также говоритъ въ пользу фагоцитарнаго происхожденія этого антитоксина.

Послѣ одного только впрыскиванія спермотоксичнаго серума свинки въ брюшную полость молодыхъ кроликовъ, кровь послѣднихъ еще въ теченіе нѣсколькихъ дней остается явно спермотоксичной; затѣмъ она безразлична, а черезъ 8 или 10 дней послѣ начала опыта она начинаетъ обнаруживать антиспермотоксичную способность.

При этомъ плазма дѣйствительно серума. Вскрытіе кроликовъ въ начальномъ періодѣ производства антитоксина позволяетъ убѣдиться, что экстрактъ ихъ органовъ — или слабо, или вовсе не антиспермотоксиченъ.

Во всякомъ случаѣ, когда способность эта и существуетъ, — она слаба, чѣмъ въ кровяной жидкости.

Результаты, добытые съ экстрактомъ органовъ, непостоянны. То селезенка является всего болѣе антитоксичной, въ то время какъ печень, щитовидная железа, сальникъ, лимфатическія и половыя железы вовсе не обнаруживаютъ этой способности.

Въ другихъ случаяхъ сѣмянина тѣла жили всего дольше въ экстрактѣ надпочечныхъ железъ, въ другихъ — въ выжимѣ сальника.

Это значительное разнообразіе въ области развитія антиспермотоксичной способности вполне вяжется съ той мыслью, что антитоксинъ производится бродячими клѣтками, могущими локализоваться въ очень различныхъ частяхъ организма, смотря по условіямъ.

Выводъ несомнѣненъ: хотя собранные до сихъ поръ факты не даютъ еще права составить себѣ окончательное мнѣніе о происхожденіи антитоксиновъ; но мы съ полнымъ вѣроятіемъ можемъ считать, что фагоциты играютъ наиболѣе существенную роль въ производствѣ этихъ противоядій.

Во всякомъ случаѣ внѣ сомнѣнія, что амебодныя клѣтки, переваривающія организованные элементы, принимаютъ также большое участіе въ резорбированіи жидкостей весьма сложнаго молекулярнаго состава.

Глава VI.

Естественный иммунитетъ противъ микробовъ.

Естественный иммунитетъ и составъ жидкостей организма.—Культивированіе микробовъ инфлуэнцы и повальнаго воспаления легкихъ рогатаго скота въ жидкостяхъ невоспримчивыхъ животныхъ.—Спротивленіе дафній относительно бластомицетъ.—Примѣры естественнаго иммунитета у насѣкомыхъ и мягкотѣлыхъ.—Невоспримчивость рыбъ къ сибирской язвѣ.—Невоспримчивость лягушекъ къ сибирской язвѣ, къ микробу Эрста, къ бациллу мышинной септицеміи и къ холерному вибриону.—Естественный иммунитетъ каймана.—Иммунитетъ курицы и голубя къ сибирской язвѣ и человѣческой чахоткѣ.—Иммунитетъ собаки и крысы къ сибире-язвенной палочкѣ.—Невоспримчивость млекопитающихъ къ сибиреязвеннымъ вакцинамъ.—Иммунитетъ морской свинки къ спирилламъ, вибрионамъ и стрептококкамъ.—Естественный иммунитетъ къ анаэробнымъ бацилламъ.—Судьба бластомицетъ и трипанозомъ въ невоспримчивомъ организмѣ.

Въ 3-й главѣ было уже показано, какъ часто встрѣчается естественный иммунитетъ противъ заразныхъ болѣзней. Онъ существуетъ между низшими животными, безпозвоночными, и очень распространенъ между позвоночными. Мы уже упоминали, что эта естественная невоспримчивость не обязана ни отсутствію чувствительности организма къ микробнымъ ядамъ, ни удаленію микробовъ изъ него выдѣлительными органами. Между тѣмъ, заразныя начала, проникнувшія въ ткани невоспримчиваго организма, все-таки исчезаютъ въ немъ. Чтобы выяснить это исчезновеніе, намъ пришлось познакомиться съ явленіями, происходящими въ организмѣ послѣ введенія въ него посторонняго тѣла и представить бѣглый обзоръ разсасыванія клѣточныхъ элементовъ въ связи съ пищевареніемъ.

Мы старались доказать, что разсасываніе есть ничто иное, какъ пищевареніе, происходящее только не въ кишечномъ каналѣ, а въ тканяхъ и что это внутрикѣлочное пищевареніе вполнѣ сравнимо съ тѣмъ, которое наблюдается у низшихъ животныхъ.

Знакомство со всѣми этими данными было необходимо для того, чтобы можно было приступить къ изученію естественнаго иммунитета животныхъ и человѣка противъ болѣзнетворныхъ микробовъ. Такъ какъ при естественныхъ условіяхъ въ организмъ проникаютъ микробы, а не ихъ яды, то очевидно приходится начать съ изученія невосприимчивости противъ микробовъ. И это тѣмъ болѣе, что подобная невосприимчивость встрѣчается гораздо чаще, чѣмъ иммунитетъ къ токсинамъ.

Такъ какъ составъ животнаго организма очень разнообразенъ, то можно было бы предположить, что микробы въ невосприимчивомъ организмѣ просто встрѣчаютъ непригодную для ихъ жизни химическую среду. Такое предположеніе легко опровергнуть.

Нѣкоторые изъ патогенныхъ микробовъ отличаются большой чувствительностью къ средѣ, въ которой находятся. Таковы паразиты перемежающейся лихорадки и ихъ родичи. Они живутъ внутри красныхъ кровяныхъ шариковъ позвоночныхъ и очень требовательны къ пищевымъ веществамъ. Всѣ животныя, даже обезьяны, невосприимчивы къ человѣческой маляріи.

Слѣдовательно, можно было бы думать, что, въ этомъ случаѣ по крайней мѣрѣ, иммунитетъ зависитъ отъ различнаго химическаго состава красныхъ кровяныхъ шариковъ животныхъ и человѣка. Но отъ этой мысли приходится отказаться на томъ основаніи, что, какъ это впервые доказалъ Россъ ¹⁾, паразитъ маляріи (Лаверана), проникаетъ въ кишечный каналъ извѣстныхъ комаровъ (*Anopheles*) и въ изобиліи развивается въ нихъ.

Изъ другихъ паразитовъ животнаго происхожденія, Трипанозома, вызывающая ужасную болѣзнь, распространяемую мухою це-це, — также свирѣпствуетъ между всѣми млекопитающими. Одинъ человѣкъ обладаетъ полною естественной невосприимчивостью къ этой болѣзни. Возможно ли утверждать, что иммунитетъ этотъ зависитъ отъ химическаго состава человѣческаго тѣла, въ то время какъ трипанозома заражаетъ безразлично травоядныхъ — какъ быковъ или кроликовъ, и хищниковъ, — какъ собакъ? Къ тому же въ этихъ примѣрахъ я выбиралъ однихъ микробовъ животнаго происхожденія, которыхъ никогда не удавалось культивировать ни на какой средѣ и которыхъ очень трудно даже сохранить внѣ живого организма.

Что же сказать послѣ этого относительно гораздо менѣе выяснительныхъ въ этомъ отношеніи растительныхъ микробовъ?

¹⁾ British Medical Journal. 1897. 18 décembre, 1898, — 26 février. Annales de l'Institut Pasteur. 1899, т. XIII, стр. 136.

Главными между ними и наиболѣе многочисленными изъ патогенныхъ микробовъ — являются бактеріи. Они же большею частью легко культивируются не только въ крови и жидкостяхъ чувствительныхъ или нѣтъ къ ихъ патогенному дѣйствию животныхъ, но также и на различныхъ растеніяхъ и искусственныхъ средахъ, какъ бульонъ и разныя жидкости, содержащія минеральныя соли и органическія вещества.

Естественную невоспримчивость къ сибиреязвенной палочкѣ собаки и курицы никакъ нельзя приписать непригодности ихъ соковъ для питанія послѣдней, такъ какъ она убиваетъ съ одной стороны множество позвоночныхъ, до человѣка включительно, а съ другой, такихъ низшихъ животныхъ, какъ сверчка и отлично растеть на моркови, картофелѣ и другихъ овощахъ.

Даже если мы выберемъ между бактеріями наиболѣе разборчивыхъ относительно пищи, то и тогда не будемъ въ состояніи объяснить естественнаго иммунитета ихъ неспособностью питаться соками невоспримчивыхъ видовъ.

Бациллъ инфлуэнцы, открытый Пфейферомъ ¹⁾ не растеть ни на одной изъ средъ, употребляемыхъ въ бактериологіи для множества микробовъ. Ему необходима специальная пища въ видѣ свѣжей крови, разостланной на поверхности. Пфейферъ установилъ и многіе наблюдатели подтвердили, что бацилла этотъ изъ всѣхъ родовъ крови предпочитаетъ голубиную.

Если бы иммунитетъ дѣйствительно зависѣлъ отъ состава жидкостей организма, то слѣдовало бы ожидать, что къ инфлуэнцѣ всего воспримчивѣе голубь. Опытъ показалъ обратное: онъ такъ-же мало воспримчивъ къ бацилле Пфейфера, какъ и другія животныя.

Вторымъ примѣромъ можетъ служить микробъ хроническаго воспаленія легкихъ рогатаго скота. Бактерія эта самая мелкая изъ всѣхъ донинѣ извѣстныхъ. Открыть ее было очень трудно и это сдѣлано только благодаря необыкновенной изобрѣтательности Нокара, Ру ²⁾ и ихъ сотрудниковъ.

Бактерія хроническаго воспаленія легкихъ рогатаго скота очень разборчива въ выборѣ пищи, а между тѣмъ ее впервые культивировали въ жидкостяхъ кролика, животнаго, одареннаго полной невоспримчивостью къ этой болѣзни.

И такъ, незачѣмъ приводить больше примѣровъ, доказываю-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1893. т. XIII, стр. 357.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. XII, стр. 240.

щихъ, что естественный иммунитетъ къ микробамъ вообще нельзя объяснить неспособностью ихъ жить въ жидкостяхъ невосприимчиваго организма.

Теперь намъ надо познакомиться съ тѣмъ, что происходитъ въ организмѣ невосприимчивыхъ животныхъ, которымъ привиты микробы. Предпочтительно, какъ всегда, начать съ низшихъ, наиболѣе просто организованныхъ животныхъ. Мы уже знаемъ, что у беспозвоночныхъ нерѣдко встрѣчаются случаи естественной невосприимчивости. При изученіи болѣзни обыкновенныхъ маленькихъ прѣсноводныхъ ракообразныхъ дафній, я могъ убѣдиться, что производящія ее бластомицеты встрѣчаютъ сильное сопротивленіе со стороны организма. Такъ какъ дафніи малы, прозрачны и, слѣдовательно, ихъ легко живыми наблюдать подь микроскопомъ, то мнѣ безъ затрудненій удалось изслѣдовать главныя явленія, происходящія въ нихъ. Помимо спеціальной работы, напечатанной мною о болѣзни дафній ¹⁾, я довольно подробно описалъ реакцію ихъ организма въ моихъ лекціяхъ о воспаленіи (стр. 97—103).

Поэтому здѣсь я могу быть краткимъ. Тѣмъ не менѣе, необходимо въ нѣсколькихъ строкахъ напомнить механизмъ, которымъ эти маленькія ракообразныя обезпечиваютъ себѣ иммунитетъ.

Онѣ проглатываютъ вмѣстѣ съ пищею тонкія, твердыя игловидныя споры паразита. Благодаря своимъ заостреннымъ концамъ, эти споры пронизываютъ стѣнки кишечника и проникаютъ въ полость тѣла, наполненную кровью. Здѣсь онѣ подвергаются нападению лейкоцитовъ. Послѣдніе, руководимые своимъ чувствомъ осязанія, скопляются вокругъ посторонняго тѣла, обволакиваютъ его и уничтожаютъ. Замѣчательно, что спора, несмотря на свою очень устойчивую оболочку, претерпѣваетъ значительныя измѣненія, что указываетъ на необыкновенную пищеварительную силу этихъ клѣтокъ. Поверхность споры, прежде правильная и гладкая, становится зазубренной и волнистой; спора распадается на части и превращается въ скопленіе обломковъ, которые остаются неопредѣленное время внутри лейкоцитовъ въ видѣ коричневыхъ зеренъ. Фагоциты дафніи очевидно выдѣляютъ ферментъ, способный переваривать клѣтчатку или подобное ей вещество, составляющее оболочку споры. Къ несчастью, маленькіе размѣры дафніи, столь благоприятные для непосредственнаго наблюденія явленій иммунитета, представляютъ непреодолимое

¹⁾ Virchow's Archiv. 1884, т. XCVI, стр. 177.

препятствіе для изслѣдованія лейкоцитарныхъ ферментовъ и изученія ихъ вѣ организма.

Разрушеніе споръ лейкоцитами дафній доставляетъ послѣднимъ постоянный иммунитетъ.

Въ моемъ акваріумѣ, на 100 тщательно изслѣдованныхъ подъ микроскопомъ дафній, только 14 были заражены почковидными конидіями паразита, въ то время какъ 59 заключали остатки споръ, разрушенныхъ фагоцитами. Перенесенныя въ чистую воду, не содержащую больше источника заразы, дафнии эти существовали вполне нормально и сильно размножались.

Иммунитетъ дафній, обязанный внимательству фагоцитовъ, служитъ примѣромъ естественной и индивидуальной невосприимчивости.

Онъ не является видовымъ или родовымъ свойствомъ этихъ ракообразныхъ, потому что, когда спора не захвачена лейкоцитами съ самаго начала ея появленія въ полости тѣла, она прорастаетъ и производитъ цѣлое поколѣніе почковидныхъ клѣтокъ. Послѣднія выдѣляютъ ядъ, который не только отталкиваетъ лейкоцитовъ, но убиваетъ и вполне растворяетъ ихъ. При этихъ условіяхъ дафнія обезоружена: въ организмѣ, лишенномъ своей защиты, паразиты растутъ, какъ въ средѣ для культуры, и животное вскорѣ погибаетъ.

Съ открытія мною, 18 лѣтъ тому назадъ, этой борьбы между дафніей и ея паразитомъ, больше не удалось найти ни одного столь нагляднаго и легко наблюдаемаго примѣра предохранительнаго дѣйствія фагоцитовъ у животнаго, которое можно было бы живымъ непосредственно изслѣдовать подъ микроскопомъ.

Зато между безпозвоночными мы находимъ достаточно примѣровъ для точнаго изученія различныхъ стадій этой борьбы. Они позволяютъ намъ сдѣлать тотъ выводъ, что безпозвоночныя вообще представляютъ въ этомъ отношеніи явленія, подобныя тѣмъ, которыя мы описали у дафній.

Въ 3-й главѣ мы уже упоминали о личинкахъ жука-носорога (*Oryctes nasicornis*), весьма чувствительныхъ къ холерному вибриону, но очень невосприимчивыхъ къ сибирской язвѣ и дифтериту. Чтобы составить себѣ отчетъ о механизмѣ этой невосприимчивости, выпишемъ немного сибиреязвенной культуры въ полость тѣла этихъ крупныхъ личинокъ.

На слѣдующій день мы найдемъ въ ихъ крови привитыя бактеридіи, но не въ плазмѣ ея, а внутри очень многочисленныхъ лейкоцитовъ. Какъ и у дафній, паразиты здѣсь поглощены фаго-

цитами и разрушены ихъ внутриклѣточнымъ пищевареніемъ. Процессъ этотъ, слѣдовательно, подобенъ тому, посредствомъ котораго происходитъ рассасываніе гусиныхъ красныхъ кровяныхъ шариковъ, впрыснутыхъ въ кровь личинокъ жука. Въ обоихъ случаяхъ постороннія тѣла поѣдаются и разрушаются лейкоцитами крови; но это рассасываніе длится очень долго.

Въ то время, какъ лейкоциты личинокъ носорога обнаруживаютъ положительную химіотаксію къ бактеридіи, они совершенно иначе относятся къ холерному вибриону. Очень незначительное количество его, привитое въ кровь личинокъ, убиваетъ ихъ: холерные вибрионы вызываютъ отрицательную химіотаксію лейкоцитовъ и беспрепятственно переходятъ въ кровяную плазму. Вскорѣ личинка обращается какъ бы въ сосудъ съ культурой и множество развившихся вибрионовъ убиваютъ ее.

Различіе дѣйствія обоихъ микробовъ никоимъ образомъ нельзя объяснить соотвѣтствующей разницей въ образѣ ихъ жизни въ крови. Кровяная жидкость личинки жука-носорога внѣ его организма служитъ такой же благопріятной средой для сибире-язвенной палочки, какъ и для холернаго вибриона. И однако первый изъ названныхъ микробовъ вполне способенъ вызвать смертельную болѣзнь у другихъ насѣкомыхъ. Ковалевскій ¹⁾ открылъ у домашняго сверчка четыре фагоцитарныхъ органа, которые очень жадно поглощаютъ разныя постороннія тѣла, проникающія въ тѣло этого насѣкомаго. Кровь млекопитающихъ, впрыснутая подъ кожу сверчка, быстро поглощается клѣтками его четырехъ „селезенокъ“ (такъ обозначаетъ А. О. Ковалевскій эти фагоцитарные органы). Резорбированіе красныхъ шариковъ происходитъ внутри этихъ фагоцитовъ, благодаря ихъ способности внутриклѣточного пищеваренія.

Когда А. О. Ковалевскій содержалъ сверчковъ при 22° и 23° и впрыскивалъ имъ сибире-язвенныя палочки, то онъ наблюдалъ, что клѣтки селезенокъ поглощали и ихъ; слѣдовательно эти элементы не обнаруживали отрицательной химіотаксіи по отношенію къ бактеридіямъ.

Но одного поглощенія послѣднихъ фагоцитами было недостаточно для предохраненія животнаго. Бактеридіи быстро размножались въ кровяной жидкости. Всѣ межклѣточные промежутки переполнялись ими и сверчки вскорѣ погибали отъ инфекціи.

¹⁾ Bulletin de l'Académie des sciences de St. Pétersbourg, 1894, т. XIII, стр. 437.

Между тѣмъ тѣ же сверчки вполне способны противостоять другимъ бактеріямъ. Балбіаци ¹⁾ нашелъ, что они невосприимчивы къ множеству бациллъ, относящихся къ группѣ *Bacillus subtilis*. Онъ наблюдалъ, что эти микробы, впрыснутые въ тѣло сверчковъ, поѣдаются и разрушаются лейкоцитами крови и крупными клѣтками перикардіальной ткани, соответствующей элементамъ селезенки, открытыхъ Ковалевскимъ.

Сверчки и другія прямокрылыя, богатая фагоцитами, обнаруживаютъ настоящій иммунитетъ къ этимъ микробамъ; наоборотъ, насѣкомыя, бѣдныя фагоцитами, какъ бабочки, мухи и перепончатокрылыя, гораздо чувствительнѣе къ зараженію этими же микробами.

Непосредственная связь между иммунитетомъ и фагоцитозомъ здѣсь очень наглядна.

Мягкотѣлыя также представляютъ намъ нѣсколько интересныхъ примѣровъ естественнаго иммунитета. Карлинскій ²⁾ наблюдалъ, что сибире-язвенныя палочки, впрыснутыя въ кровь слизняковъ и улитокъ, черезъ очень короткое время исчезаютъ изъ ихъ тѣла и что эти животныя совершенно нечувствительны къ бактерицидъ, столь опасной для многочисленныхъ животныхъ видовъ. Это необыкновенно быстрое исчезновеніе бактерій подало даже поводъ думать, что онѣ вовсе не могутъ жить въ жидкостяхъ мягкотѣлыхъ. Ковалевскій, со своей обычной тщательностью, изслѣдовалъ этотъ вопросъ (I. с. 443).

Онъ подтвердилъ фактъ, что улитки (*Helix pomatia*) очень хорошо выдерживаютъ прививку большого количества бактеріидъ. Онъ видѣлъ также, что послѣднія исчезаютъ изъ кровяной жидкости. Но онъ нашелъ ихъ въ ткани „ноги“ и особенно въ клѣткахъ, окружающихъ легочныя сосуды. „Большинство бактерій встрѣчалось въ клѣткахъ той легочной области улитки, которая находится по сосѣдству съ сердцемъ и селезенкой. Всѣ бактеріи были поглощены клѣтками и мнѣ удалось обнаружить ихъ не только на разрѣзахъ, но и въ цѣломъ“ (стр. 444).

Улитки были совершенно здоровы, несмотря на продолжительное присутствіе многочисленныхъ бактеріидъ въ ихъ фагоцитахъ. Микробы сохраняли свой обычный видъ еще черезъ 10, 12 дней. Это вполне вяжется съ медленностью, съ какой совершается внутриклѣточное пищевареніе большинства беспозвоночныхъ, но

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie d. Sciences de Paris, 1886, т. СІІІ, стр. 952.

²⁾ Centralblatt für Bacteriologie, 1889, т. V, стр. 5.

бактеріи эти были уже мертвы, хотя еще и не переварены. Посѣвы кусковъ легочной ткани улитокъ, привитыхъ сибирской язвой, давали культуры еще черезъ 48 часовъ послѣ прививки и послѣднія заключали бактериіи, способныя вызвать сибирскую язву у мыши. Позднѣе посѣвы не развивались и мыши оставались живыми. Этими опытами было установлено, что микробы, живые въ кровяной плазмѣ, становятся добычей фагоцитовъ, обезвреживающихъ, а затѣмъ убивающихъ ихъ. Примѣръ этотъ еще разъ доказываетъ намъ, что организмъ избавляется отъ микробовъ тѣмъ-же механизмомъ, который служитъ ему для разборки всякихъ организованныхъ элементовъ. Улитка одинаково реагируетъ противъ сибиреязвенной палочки, какъ и противъ гусиной крови.

Мы не будемъ долѣе останавливаться на естественной невосприимчивости безпозвоночныхъ. Излишне увеличивать число примѣровъ, приводящихъ все къ тому же результату, а именно, что фагоцитарная реакція и внутриклеточное пищевареніе существенны для резорбированія и для иммунитета.

Перейдемъ къ разсмотрѣнію явленій реакціи организма позвоночныхъ по отношенію къ патогеннымъ микробамъ.

Какъ всегда, мы будемъ слѣдовать сравнительному методу, и поэтому начнемъ съ изученія естественнаго иммунитета рыбъ, какъ низшихъ представителей позвоночныхъ.

Хорошо извѣстно, что рыбы подвержены заразнымъ болѣзнямъ. Рыбоводы часто терпятъ значительные убытки, благодаря низшимъ грибамъ (*Sargolegniae*) или бактеріямъ. Но патогенные микробы, производящіе эпидеміи среди рыбъ, еще мало извѣстны. Между бактеріями, убивающими высшихъ животныхъ, есть такія, которыя вызываютъ смертельныя болѣзни и у нѣкоторыхъ рыбъ. Такъ, сибире-язвенная палочка, ядовитая для столькихъ млекопитающихъ и способная, какъ мы видѣли, заражать также сверчка, можетъ убивать и маленькихъ морскихъ костистыхъ рыбъ, какъ, напримѣръ, морской конекъ.

Сабразесъ и Коломбо ¹⁾, изучавшіе этотъ вопросъ, показали, что ядовитая для кролика сибиреязвенная палочка, привитая морскому коньку, вызываетъ у него опухоль на мѣстѣ прививки и затѣмъ распространяется во все тѣло, производя смертельную септицемію. Опыты эти были сдѣланы при температурѣ отъ 14° до 26°; это показываетъ, что дѣйствіе бактеріи можетъ об-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1894, T. VIII, стр. 696.

наруживаться и помимо высокой температуры тѣла млекопитающихъ.

Тѣмъ не менѣе, между рыбами нѣтъ недостатка въ видахъ невосприимчивыхъ къ сибирской язвѣ. Мениль¹⁾ хорошо изучилъ механизмъ этого иммунитета. Онъ наблюдалъ, что нѣсколько пресноводныхъ рыбъ, какъ окунь (*Perca fluviatilis*), *Gobio* (*Gobio fluviatilis*), и золотая рыбка (*Carassius auratus*) выносятъ прививку многочисленныхъ бактеридій въ брюшную полость. Последнія въ большомъ количествѣ разрушаются въ тѣлѣ этихъ рыбъ при 15° 20° и даже 23°, температурахъ, при которыхъ бактеридіи обыкновенно развиваются въ изобиліи.

Вскорѣ послѣ ихъ введенія въ брюшную полость, многочисленные лейкоциты скопляются вокругъ бактеридій и поглощаютъ ихъ. Механизмъ при этомъ тотъ же, который наблюдался у безпозвоночныхъ или у тѣхъ же рыбъ при резорбированіи красныхъ шариковъ чуждыхъ видовъ.

У *Gobio* уже черезъ 6½ часовъ происходитъ очень явный почти полный фагоцитозъ.

Основной фактъ, что бактеридіи совершенно живы и ядовиты во время ихъ поглощенія — несомнѣнъ. Перитонеальная жидкость, удаленная изъ организма, не способна сама по себѣ помѣшать развитію сибиреязвенныхъ палочекъ. Она, наоборотъ, служитъ хорошей средой для ихъ культуры внѣ организма.

Если, значительно послѣ окончанія фагоцитированія лейкоцитами брюшного эксудата, взять каплю послѣдняго и поставить ее въ подходящія условія температуры и влажности, то часть поглощенныхъ бактеридій начинаетъ размножаться и даетъ обильную культуру. Опытъ этотъ безспорно доказываетъ, что микробы были поглощены живыми.

Если черезъ нѣсколько дней (до 9-ти) послѣ прививки рыбъ бактеридіи привить немного ея брюшного эксудата подъ кожу морскимъ свинкамъ, то послѣднія погибаютъ отъ обобщенной сибирской язвы. Это доказываетъ, что, поглощенные живыми, бактеридіи сохранили свою ядовитость значительно послѣ того какъ были поѣдены лейкоцитами. Но изслѣдованіе брюшныхъ эксудатовъ въ еще болѣе поздніе періоды послѣ прививки показываетъ, что тогда они уже больше не заключаютъ бактеридій способныхъ развиваться на различныхъ средахъ и убивать даже самыхъ чувствительныхъ животныхъ.

¹⁾ Ibid. 1895. Т. IX, стр. 301.

Изъ всего этого вытекаетъ, что въ организмѣ невоспримчивыхъ рыбъ бактерииди разрушаются не его жидкостями, но несомнѣнно фагоцитами, требующими очень продолжительное время для полнаго внутриклеточнаго перевариванія поглощенныхъ микроровъ.

Фагоциты, вырабатывающіе иммунитетъ костистыхъ рыбъ, изученныхъ Менилемъ, принадлежатъ главнымъ образомъ къ категоріи гемо-макрофаговъ. Эти лейкоциты богаты протоплазмой; они легко красятся щелочными анилиновыми красками и имѣютъ одно ядро, иногда однако лопастное. Слѣдуетъ замѣтить, что у окуня они единственные представители подвижныхъ фагоцитовъ и что у этой рыбы вовсе нѣтъ ни эозинофильныхъ, ни иныхъ зернистыхъ лейкоцитовъ.

У *Gobio*, помимо гемомакрофаговъ, встрѣчается еще не большое число макрофаговъ, протоплазма которыхъ слегка окрашивается кислыми анилиновыми красками. Эти данныя пригодятся намъ при изученіи роли фагоцитовъ въ иммунитетѣ съ общей точки зрѣнія.

Другой классъ хладнокровныхъ, амфибіи, былъ гораздо чаще изученъ съ точки зрѣнія инфекціи и иммунитета. Такъ лягушка, столь удобная для различныхъ физиологическихъ и патологическихъ изслѣдованій, была также часто употребляема для изученія невоспримчивости къ патогеннымъ микробамъ.

На этотъ счетъ накопилась цѣлая литература. Мениль очень хорошо резюмировалъ ее въ своей вышеуказанной статьѣ, къ которой намъ придется возвращаться еще нѣсколько разъ.

Невоспримчивость лягушки къ сибирской язвѣ извѣстна уже съ давнихъ поръ. Она была изучена въ знаменитой статьѣ Коха ¹⁾ о сибирской язвѣ. Этотъ ученый, впрыснувъ эмульсію сибире-язвенной селезенки въ лимфатическій мѣшокъ лягушки, затѣмъ находилъ бациллы внутри круглыхъ клетокъ. Послѣднія легко лопались при перенесеніи ихъ въ воду. Согласно съ очень распространеннымъ въ то время мнѣніемъ, Кохъ предполагалъ, что содержимое извѣстныхъ клетокъ служитъ очень благоприятной средой для развитія микроровъ, несмотря на что лягушка обнаруживала настоящую невоспримчивость къ сибирской язвѣ. Нѣсколько лѣтъ позднѣе Жибье ²⁾ сдѣлалъ интересное открытіе, что лягушки, подверженныя вліянію высокой температуры (около

¹⁾ Beiträge zur Biologie der Pflanzen. (Cohn) 1876, т. II, стр. 300.

²⁾ Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1882, т. XCIV, стр. 1605.

37°) теряютъ свою естественную невосприимчивость и легко заражаются смертельной сибирской язвой.

Съ тѣхъ поръ часто изслѣдовали механизмъ, посредствомъ котораго лягушка обезпечиваетъ себѣ невосприимчивость къ сибире-язвенной палочкѣ. Въ статьѣ, появившейся въ 1884 году, я ¹⁾ настаивалъ на томъ, что въ этомъ иммунитетѣ главную роль играютъ фагоциты. Они поѣдаютъ и перевариваютъ впрыснутыя бактеридіи.

Круглыя кѣтки, описанныя Кохомъ — ничто иное, какъ лейкоциты лимфатическаго мѣшка, поглотившіе сибире-язвенныя палочки. Постѣднія, вмѣсто благоприятной среды, встрѣчаютъ здѣсь очень неблагоприятныя условія и погибаютъ черезъ болѣе или менѣе продолжительное время. Когда дѣятельность фагоцитовъ парализируется неблагоприятными условіями, какъ высокая температура,—они обнаруживаютъ очень слабую реакцію, неспособную доставить лягушкѣ иммунитетъ, свойственный ей при нормальныхъ условіяхъ. Эти выводы, вкратцѣ изложенные мною, вызвали очень сильныя возраженія со стороны многихъ изслѣдователей. Баумгартенъ ²⁾ со своими учениками Петрушки ³⁾ и Фаренгольцомъ ⁴⁾ старались доказать, что фагоцитозъ не играетъ никакой роли въ иммунитетѣ и что лягушки сопротивляются сибирской язвѣ только вслѣдствіе того, что бактеридіи неспособны оставаться живыми въ ихъ жидкостяхъ.

Нетталь ⁵⁾ (изъ школы Флюгге) также настаивалъ на томъ, что невосприимчивость этого животнаго зависитъ отъ бактерицидности его жидкостей. Нѣсколько другихъ наблюдателей поддерживали эту точку зрѣнія и одно время казалось, что она становится преобладающей.

Удалось доказать однако, что жидкости лягушки не только не мѣшаютъ жизни бактеридіи, но, наоборотъ, служатъ имъ хорошей средой ⁶⁾. Для этого стоило только ввести подъ кожу лягушки сибире-язвенныя споры, заключенныя въ мѣшечекъ изъ сердцевинны камыша или просто завернутыя въ промокательную бумагу. Плазма лимфатическаго мѣшка проникала къ спорамъ и позволяла имъ прорасти и образовать цѣлое поколѣніе бактеридій.

¹⁾ Virchow's Archiv 1884, т. XCVII, стр. 502.

²⁾ Centralblatt f. klinische Medizin 1888, стр. 516.

³⁾ Untersuchung ü. d. Immunität d. Frösche, Iena 1888.

⁴⁾ Beiträge zur Kritik der Metschnikoff'schen Theorie, 1899.

⁵⁾ Zeitschrift für Hygiene, т. IV, стр. 378.

⁶⁾ Virchow's Archiv, 1888. T. CXIV, стр. 466.

Но, проникнувъ сквозь бумагу, лейкоциты захватывали молодыхъ бактерій, переваривали ихъ внутри себя и мѣшали ихъ патогенному дѣйствию. Прорастаніе споръ происходитъ даже и въ томъ случаѣ, когда онѣ введены подъ кожу лягушки, не будучи вовсе защищенными. Но тогда только часть ихъ прорастаетъ, большинство же не успѣваетъ сдѣлать этого до прихода лейкоцитовъ. Маленькія, очень короткія палочки, получившіяся отъ прорастанія споръ, вскорѣ захватываются фагоцитами такъ же какъ и не проросшія споры. Но, въ то время какъ палочки въ концѣ-концовъ перевариваются въ клѣткахъ, захваченныя споры очень долго остаются безъ измѣненій. Онѣ не прорастаютъ, но и не разрушаются и сохраняютъ свою жизненность неопредѣленное время, несмотря на вліяніе фагоцитовъ. Стоитъ взять немного лимфы у лягушки, давно привитой спорами сибирской язвы и содержащей при средней температурѣ (15° — 25°) и сдѣлать посѣвъ на какой-нибудь изъ средъ, употребляемыхъ для культуръ сибирской язвы, чтобы увидѣть прорастаніе споръ и развитіе цѣлаго поколѣнія совершенно нормальныхъ, нитевидныхъ бактеридій. Всѣ эти явленія были основательно изучены Трапезниковымъ ¹⁾ въ моей лабораторіи. Изъ его опытовъ вытекаетъ, что фагоциты лягушки вполне способны защищать организмъ противъ сибиреязвенныхъ бациллъ, поглощая и переваривая ихъ въ вегетативномъ состояніи и мѣшая прорастанію поглощенныхъ споръ. Это фагоцитарное дѣйствіе въ высшей степени важно въ виду того, что плазма лягушки позволяетъ спорамъ прорасти, а палочкамъ развиваться и образовать обильныя культуры.

Иммунитетъ лягушки противъ сибирской язвы постояненъ при вышеуказанныхъ температурахъ (15° — 25°), которыя однако достаточны, чтобы вызвать смертельное зараженіе у чувствительныхъ хладнокровныхъ животныхъ, какъ сверчекъ. Зеленая лягушка, хорошо приспособляющаяся къ температурѣ въ 35°, выдерживаетъ при этихъ условіяхъ зараженіе бактеридіями, какъ показалъ Мениль въ статьѣ уже упомянутой по поводу иммунитета рыбъ.

При этой температурѣ, столь благопріятной для развитія сибиреязвенной палочки, зеленая лягушка (*Rana esculenta*) реагируетъ вышеописаннымъ фагоцитарнымъ механизмомъ. Лейкоциты крови и лимфы, селезеночныя клѣтки и звѣздчатыя клѣтки Купфера въ печени схватываютъ бактеридіи и перевариваютъ ихъ, какъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V. стр. 362.

при всякомъ фагоцитозѣ. Бурая лягушка (*Rana temporaria*) очень плохо и съ трудомъ приспособляется къ высокой температурѣ и, привитая сибирской язвой или пѣтъ, обыкновенно умираетъ. При этомъ бактерииди развиваются въ тѣлѣ мертвой или умирающей лягушки. Мениль настаиваетъ на томъ, что здѣсь никогда не происходитъ настоящей сибире-язвенной инфекціи, какъ предполагали на основаніи изслѣдованій Жибье.

Дьёдонне ¹⁾ однако нашелъ средство противоѣдѣствовать естественному иммунитету лягушки противъ бактерииди. Для этого онъ прививалъ ей искусственную породу сибиреязвенныхъ палочекъ, пріученныхъ имъ довольно хорошо расти при низкой температурѣ, 12°. При этихъ условіяхъ всѣ привитыя лягушки, даже выдержавшія прививку обыкновенныхъ сибире-язвенныхъ бациллъ (выросшихъ при 37,5°), умирали черезъ 48—56 часовъ. При этомъ въ ихъ крови и органахъ было много бациллъ. Дьёдонне не изучилъ интимнаго механизма, сопровождающаго эту потерю иммунитета. Но по всей вѣроятности здѣсь идетъ дѣло о специальномъ для лягушки усиленіи бактерииди, пріученныхъ развиваться при низкихъ температурахъ. Эти микробы должны очевидно размножаться гораздо сильнѣе и быстрѣе у лягушки, при невысокой температурѣ, чѣмъ обыкновенныя бактерииди. Съ другой стороны, чувствительность лягушекъ Дьёдонне могла зависѣть отъ условій его опытовъ, ослабляющихъ, быть можетъ, сопротивленіе организма. Къ сожалѣнію, въ его статьѣ пѣтъ достаточно данныхъ относительно этихъ условій. Онъ не упоминаетъ даже о температурѣ, при которой жили его лягушки, привитыя бактериидіями, пріученными къ холоду. Дьёдонне ссылается на аналогію своихъ результатовъ съ полученными относительно невоспримчивости и чувствительности лягушки къ одному септицемическому бациллу.

Послѣдній послужилъ Эрнсту ²⁾ для интереснаго изслѣдованія. Этотъ маленькій, очень тонкій бациллъ вызываетъ весной у лягушекъ смертельную эпидемію, прекращающуюся лѣтомъ.

Основываясь на этомъ фактѣ, Эрнсту удалось обезпечить лягушкамъ невоспримчивость осенью, содержавши ихъ въ термостатѣ при 25°. Благодаря этому условію, лягушки, привитыя большими дозами маленькаго бацилла (*Bacillus ranicida*) оставались совершенно здоровыми, въ то время какъ ихъ свидѣтели при обыкновенной низкой температурѣ погибали отъ септицеміи.

¹⁾ Arbeiten a. d. k. Gesundheitsamte 1894, т. IX, стр. 497.

²⁾ Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie 1899, т. VIII, стр. 203.

Обратный опытъ былъ произведенъ лѣтомъ. Привитыя лягушки, содержащія въ лабораторіи, оказались невоспріимчивыми, въ то время какъ другія, заключенныя въ холодильный аппаратъ при 6—10°, всегда умирали. Зависитъ ли это очевидное вліяніе температуры на воспріимчивость и иммунитетъ отъ дѣйствія ея на лягушку, или на патогенный микробъ? Если бы этотъ бациллъ могъ развиваться только при низкихъ температурахъ, то его безвредность при жарѣ была бы вполне понятной. Но опыты Эрнста, наоборотъ, показали, что онъ гораздо лучше развивается при 22° и даже 30°, чѣмъ при низкихъ температурахъ.

Изъ этого слѣдуетъ заключить, что высокая температура, способствующая иммунитету, дѣйствуетъ не ослабляя микробъ, а напротивъ, усиливая сопротивляемость организма.

Низкія же температуры (6°—10°), благопріятныя для смертельной инфекціи, дѣйствуютъ въ обратномъ направленіи, т. е. ослабляютъ реакцію привитыхъ лягушекъ.

Хотя Эрнстъ не достаточно изучилъ механизмъ этого сопротивленія, тѣмъ не менѣе изъ приведенныхъ имъ данныхъ, очевидно, что онъ состоитъ въ фагоцитарной реакціи. Эрнстъ наблюдалъ поглощеніе бациллъ фагоцитами какъ у холодныхъ, чувствительныхъ лягушекъ, такъ и у теплыхъ, невоспріимчивыхъ. Но въ первомъ случаѣ фагоцитозъ былъ такъ слабъ, что черезъ 24 часа послѣ прививки можно было найти еще большое число свободныхъ бациллъ въ спинной лимфѣ. Во второмъ случаѣ, наоборотъ, фагоцитозъ былъ гораздо дѣятельнѣе, такъ что свободныя бациллы исчезали уже въ теченіе перваго дня.

Если, какъ настаиваетъ Эрнстъ, дѣйствительно существуетъ аналогія между этой септицеміей и сибирской язвой (что весьма вѣроятно), то надо думать, что чувствительность лягушекъ къ видоизмѣненной породѣ бактеридій зависитъ отъ ихъ слабой фагоцитарной реакціи.

Въ обоихъ примѣрахъ естественнаго иммунитета лягушки мы видимъ усиленную фагоцитарную дѣятельность по отношенію къ микробамъ, легко развивающимся въ жидкостяхъ того же самаго животнаго. Изъ этого можно вывести, что фагоцитарная реакція является вообще средствомъ защиты организма хладнокровныхъ животныхъ.

Между тѣмъ такой опытный наблюдатель, какъ Любаршъ¹⁾,

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie 1884, т. VI, стр. 481 и 529; Fortschritte d. Medicin 1890, стр. 665; Zeitschrift f. klin. Medicin 1891; Ueber Immun. u. Schutzimpfung; Thiermedicin. Vorträge 1892.

высказаль обратное мнѣніе, основываясь на своихъ изслѣдованіяхъ бацилла мышинной септицеміи. Онъ убѣдился въ томъ, что лягушки отлично выдерживаютъ прививку даже очень значительныхъ дозъ этого микроба, безъ малѣйшаго вмѣшательства фагоцитовъ.

Такъ какъ здѣсь идетъ рѣчь о простомъ фактическомъ наблюденіи, то Мениль (l. c.) взялся провѣрить этотъ опытъ, чтобы узнать, идетъ ли рѣчь о дѣйствительномъ исключеніи, или о простомъ недоразумѣніи. Ему удалось доказать неопровержимыми опытами и наблюденіями, что бациллы мышинной септицеміи, привитые лягушкѣ, вызываютъ у нея очень рѣзко выраженную положительную химіотаксію со стороны фагоцитовъ. Послѣдніе схватываютъ и перевариваютъ микробовъ точно такъ, какъ мы видѣли относительно сибире-язвенной бактерициди.

Такимъ образомъ кажущееся исключеніе обратилось въ новый аргументъ въ пользу фагоцитарной реакціи, являющейся общимъ правиломъ при иммунитетѣ. Въ подтвержденіе этого я могу привести еще примѣръ, упомянутый уже въ одной изъ предыдущихъ главъ по поводу другого вопроса. Лягушка очень невосприимчива къ холерному вибриону. Она остается совершенно невредимой, если его привить ей въ спинной лимфатическій мѣшокъ, или въ другую часть тѣла. Изслѣдованіе экссудата на мѣстѣ прививки показываетъ, что вибрионы встрѣчаютъ сильное сопротивленіе со стороны фагоцитовъ, поглощающихъ и вполне переваривающихъ ихъ.

Этотъ фактъ особенно интересенъ въ виду того, что лягушка очень чувствительна къ яду холернаго вибриона. Даже въ малыхъ дозахъ онъ очень быстро убиваетъ ее. Двѣ маленькія лягушки умерли меньше, чѣмъ черезъ часъ подъ влияніемъ 0,5 к. с. холернаго токсина.

Естественный иммунитетъ лягушки къ холерному вибриону служитъ примѣромъ того, что организмъ, разрушая микробовъ посредствомъ фагоцитоза, мѣшаетъ имъ выделять ядъ, который неизбежно убилъ бы животное.

Доказавъ, что фагоцитарная реакція обнаруживается у лягушки во всѣхъ случаяхъ достаточно изученнаго естественнаго иммунитета, мы остановимся немного на вопросѣ о состояніи, въ которомъ находятся микробы во время ихъ поглощенія фагоцитами.

Очевидно, что фагоцитарная реакція имѣетъ значеніе только поскольку она касается микробовъ, которые безъ нея могли бы вредить организму своимъ размноженіемъ и ядовитостью.

Въ виду этого много спорили о томъ, живы ли микробы и способны ли они къ патогенному дѣйствию до поглощенія фагоцитами? Думали даже, что фагоциты могутъ поглощать только трупы микробовъ, убитыхъ раньше другими агентами. Этотъ вопросъ очень легко можетъ быть изслѣдованъ на лягушкахъ. Если взять каплю эксудата нѣкоторое время послѣ прививки лягушкѣ подвижныхъ микробовъ, какъ палочки сняго гноя или вибріоны, то ихъ находятъ въ лейкоцитахъ, быстро движущимися внутри вакуолей. Опытъ еще лучше удастся, если смѣшать на стеклышкѣ каплю лимфы лягушки съ очень маленькимъ количествомъ подвижныхъ микробовъ. Вскорѣ ихъ находятъ уже заключенными въ лейкоцитахъ и быстро движущимися въ нихъ.

Помимо этого прямого наблюденія, можно убѣдиться въ жизнѣнности микробовъ во время ихъ поглощенія фагоцитами при помощи другого метода.

Берутъ каплю эксудата въ поздній періодъ фагоцитоза, когда вовсе больше нѣтъ свободныхъ микробовъ и только внутри фагоцитовъ встрѣчается еще нѣсколько рѣдкихъ микробовъ, болѣе или менѣе хорошо сохранныхъ.

Надо сдѣлать висячую каплю изъ этого эксудата и держать ее при температурѣ около 30°, не давая ей высохнуть, но и не прибавляя къ ней никакой питательной среды. При этихъ условіяхъ лейкоциты болѣе или менѣе быстро умираютъ, а микробы, наоборотъ, усиливаются. Они начинаютъ размножаться и вскорѣ даютъ цѣлое новое поколѣніе, заключенное въ мертвомъ лейкоцитѣ. Размноженіе микробовъ продолжается, такъ что висячая капля превращается въ настоящую чистую культуру. Мениль подтвердилъ этотъ результатъ съ эксудатомъ лягушки, привитой бациллами сибирской язвы и мышинной септицеміи.

Бактеріи, поглощенные живьемъ фагоцитами, сохраняютъ свою первоначальную вирулентность.

Нѣкоторые авторы, и я въ томъ числѣ, предполагали, что послѣ болѣе или менѣе продолжительнаго пребыванія внутри лейкоцитовъ, вирулентность сибире-язвенныхъ палочекъ уменьшается. Но позднѣйшія многочисленныя наблюденія показали, что это мнѣніе было ошибочное и что ядовитость бактеридій сохраняется внутри фагоцитовъ лягушки все время, пока эти микробы живы. Дьёдонне настаиваетъ на этомъ фактѣ относительно сибире-язвенной палочки; Мениль подтвердилъ его относительно послѣдней и распространилъ на микробъ мышинной септицеміи.

Несомнѣнно, слѣдовательно, что способъ сопротивленія невос-

примчивыхъ лягушекъ къ извѣстнымъ микробамъ заключается вообще въ фагоцитозъ, направленномъ противъ живыхъ и вирулентныхъ микробовъ.

Мы настолько подробно разобрали естественный иммунитетъ лягушки, что можемъ не останавливаться на другихъ амфибіяхъ. Онъ къ тому же гораздо хуже изученъ въ этомъ отношеніи.

Что же касается пресмыкающихся, этихъ высшихъ представителей хладнокровныхъ, то они часто представляютъ поразительные примѣры невосприимчивости.

Такъ, крокодилъ выноситъ громадныя количества различныхъ бактерій, напр., сибире-язвенныхъ, человѣческаго туберкулоза или тифознаго коккобацилла.

Черезъ нѣкоторое время послѣ прививки въ эксудатъ, взятомъ съ мѣста вприскиванія, наблюдается множество лейкоцитовъ, среди которыхъ много возинофильныхъ микрофаговъ, но еще гораздо больше одно-, дву- и много-ядерныхъ макрофаговъ.

Въ эксудатъ встрѣчаются настоящія гигантскія клѣтки. Фагоцитарная дѣятельность обнаруживается особенно макрофагамъ. Они часто переполнены вприснутыми микробами, какъ я убѣдился относительно тифозныхъ коккобациллъ. Естественный иммунитетъ крокодила (*Alligator mississippiensis*) сохраняется какъ при температурѣ термостата (37°), такъ и при обыкновенной комнатной (20°—22°).

Поднимаясь по ступенямъ животнаго царства, мы должны теперь остановиться на птицахъ,—низшихъ теплокровныхъ. Курица представляетъ намъ классическій примѣръ естественнаго иммунитета противъ сибирской язвы. Уже давно было извѣстно, что птицы или выносятъ прививки этой болѣзни, или имѣютъ къ ней только незначительную восприимчивость. Мелкія птички большей частью чувствительны къ сибирской язвѣ; голубь гораздо меньше курица же является наиболѣе невосприимчивой. Ее даже считали безусловно невосприимчивой до опытовъ Пастера и Жубера ¹⁾ нашедшихъ впервые вѣрное средство уничтожить эту невосприимчивость.

Чтобы понизить температуру тѣла курицы, привитой бактеріями, они погружали ея лапы до бедеръ въ холодную воду.

Ученые эти убѣдились, что при такихъ условіяхъ сибире-язвенныя палочки развиваются на мѣстѣ прививки и затѣмъ распространяются въ крови, неизбѣжно вызывая смерть.

¹⁾ Bulletin de l'Académie de Méd. de Paris. 1878, стр. 440.

Изъ этого они вывели, что естественный иммунитетъ курицы зависитъ отъ ея высокой температуры (41° — 42°), мѣшающей патогенному дѣйствию сибире-язвенной палочки.

Гессъ ¹⁾ изучилъ механизмъ этой невосприимчивости курицы и указалъ на существенную роль фагоцитоза въ истребленіи привитыхъ бактерій.

Его изслѣдованія были впоследствии повторены Вагнеромъ ²⁾ въ моей лабораторіи.

Установивъ, что сибире-язвенная палочка легко развивается при высокихъ температурахъ, отъ 42 до 43° , въ крови и кровяной сывороткѣ курицы, внѣ ея организма, онъ пришелъ къ тому заключенію, что пониженіе температуры курицы, погруженной въ холодную воду, дѣйствуетъ не усиленіемъ бактерій, но ослабленіемъ сопротивляемости животнаго.

Вагнеръ убѣдился, что сопротивляемость эта выражается въ томъ, что фагоциты поглощаютъ и уничтожаютъ сибире-язвенную палочку въ ея вегетативномъ состояніи. У нормальной курицы фагоцитозъ очень быстрый и рѣзкій, между тѣмъ какъ у охлажденной онъ слабъ или отсутствуетъ.

Въ подтвержденіе этого общаго результата Вагнеръ, вмѣсто того чтобы понижать температуру холодной водой, употреблялъ антипириинъ или хлораль. Эти средства точно такъ же понижали естественное сопротивленіе организма и уничтожали невосприимчивость курицы къ сибирской язвѣ.

Трапезниковъ ³⁾ очень тщательно изучилъ судьбу сибире-язвенныхъ споръ, впрыснутыхъ курамъ. Онъ замѣтилъ, что большинство ихъ поѣдаются лейкоцитами.

Нѣкоторыя споры прорастаютъ и даютъ маленькія палочки, иногда даже настоящіе бациллы, но въ концѣ-концовъ всѣ они становятся добычей фагоцитовъ, въ которыхъ и погибаютъ. Во время вегетативнаго состоянія микробы уничтожаются въ короткое время; споры же долго остаются внутри фагоцитовъ, но наконецъ и онѣ исчезаютъ. Фагоцитозъ куръ, привитыхъ спорами, очень силенъ. Препараты, окрашенные по способу Циля, доказываютъ неоспоримымъ образомъ реальность этой реакціи организма. Они долгое время служили для демонстрированія фагоцитоза на лекціяхъ въ Пастеровскомъ Институтѣ.

¹⁾ Virchow's Archiv, 1887, т. CIX, стр. 365.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 570.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 362.

Въ виду этихъ хорошо установленныхъ и много разъ наблюдаемыхъ фактовъ, невозможно допустить утверждение Тилтгеса ¹⁾, будто фагоциты курицы не поглощаютъ бактеридіи. Очевидно, въ его изслѣдованія вкралась какая-нибудь ошибка, которую я не могу въ настоящее время опредѣлить. Къ тому же положительныя данныя относительно фагоцитоза курицы, полученныя Гессомъ, Вагнеромъ, Трапезниковымъ и подтвержденныя мною, позволяють не предпринимать новыхъ изслѣдованій для объясненія отрицательныхъ результатовъ Тилтгеса. Что же касается его опытовъ, противорѣчащихъ результатамъ Вагнера относительно бактерициднаго дѣйствія дефибринированной крови и кровяной сыворотки куръ на сибире-язвенную палочку и ея споры, то разногласіе это легко объяснимо по крайней мѣрѣ отчасти. Тилтгесъ нѣсколько разъ упоминаетъ, что бактеридіи, посѣяныя въ кровяной сывороткѣ куръ, были соединены кучками.

Несмотря на это, онъ не устранилъ подобный источникъ ошибки и приписалъ уменьшеніе числа колоній на пластинкахъ уничтоженію бактеридіи, а не ихъ агглютинаціи.

Тилтгесъ такъ мало распространяется относительно условій своихъ опытовъ, что неизвѣстно даже, при какой температурѣ находились его пробирки съ кровью и сывороткой, засѣянныя бактеридіями. Вагнеръ держалъ ихъ при 42°—43°, соответственно температурѣ тѣла куръ. Поэтому я просилъ Женгу сдѣлать нѣсколько опытовъ относительно бактерициднаго дѣйствія куриной плазмы и сыворотки на сибире-язвенную палочку при 37°.

Результаты оказались совершенно сходныя съ полученными Вагнеромъ.

Бактерицидность жидкостей куръ не сильнѣе при вышележенныхъ условіяхъ, чѣмъ въ соответствующихъ опытахъ Вагнера.

Изъ всѣхъ данныхъ, собранныхъ относительно естественнаго иммунитета куръ мы, слѣдовательно, имѣемъ право заключить, что онъ обязанъ фагоцитозу, а не бактерицидной способности жидкостей.

Голубь къ сибирской язвѣ чувствительнѣе курицы, хотя все же и онъ обнаруживаетъ извѣстную степень сопротивленія.

Послѣ всего изложеннаго по этому вопросу относительно курицы, мы можемъ ограничиться только нѣсколькими замѣча-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 189.

ніями касательно голубя, несмотря на значительныя разногласія насчетъ механизма его невоспріимчивости.

Во времена, когда Баумгартенъ обнаруживалъ систематическую оппозицію противъ роли фагоцитарной реакціи въ иммунитѣ, онъ поручилъ своему ученику, Чаплевскому ¹⁾, изслѣдовать сопротивленіе голубя къ сибирской язвѣ.

Полученные результаты относительно фагоцитоза были вполне отрицательны.

Онъ не представлялъ никакого значенія въ защитѣ организма: послѣдній сопротивлялся только благодаря тому, что бактеридія не могла жить въ крови голубя. Въ виду этого я взялся за изученіе вопроса ²⁾ и могъ доказать, что сибире-язвенная палочка вполне способна жить въ организмѣ голубя и развиваться въ ея жидкостяхъ, но не въ состояніи защищаться отъ нападенія фагоцитовъ, поглощающихъ и окончательно переваривающихъ ее. Изолировавъ фагоцитовъ, поглотившихъ выпрыснутыя голубю палочки, мнѣ удалось доказать, что часть послѣднихъ еще совершенно живы. Ослабленіе и смерть этихъ фагоцитовъ внѣ организма позволяли сибиреязвеннымъ палочкамъ одолѣвать въ борьбѣ, развиваться и производить вирулентныя культуры. Роль фагоцитовъ въ этомъ примѣрѣ естественнаго иммунитета была, слѣдовательно, поставлена внѣ сомнѣнія.

Самъ Чаплевскій ³⁾ долженъ былъ вполнѣ убѣдиться въ неосновательности своихъ первыхъ отрицательныхъ результатовъ. Тилтгесъ въ своей вышеупомянутой работѣ по поводу курицы, подтвердилъ значеніе фагоцитоза въ охранѣ организма голубя противъ сибирской язвы. Онъ былъ пораженъ различіемъ между реакціей этихъ двухъ птицъ. Ему было очень легко убѣдиться на голубяхъ, что фагоцитозъ очень слабъ у особей, погибающихъ отъ сибирской язвы и, наоборотъ, что онъ очень силенъ у выживающихъ.

Тилтгесъ также наблюдалъ, что голубиная кровь и кровяная сыворотка, засѣяныя сибире-язвенной палочкой *in vitro*, обнаруживаютъ очень незначительную бактерицидную способность. Это заставило его придать еще большее значеніе фагоцитозу въ естественномъ иммунитѣ голубей. Въ виду этого удивительно, что онъ не спросилъ себя, существуетъ ли въ дѣйствительности

¹⁾ Untersuchungen. ü. d. Immunität d. Tauben. Königsberg. 1889. Zieglers Beiträge zur path. Anat. 1890, т. VII, стр. 49.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 38 и 65.

³⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1892, т. XII, 348.

основная разница, допущенная имъ въ механизмъ сопротивленія двухъ столь близкихъ животныхъ, какъ голубь и курица?

Я думаю, что его опыты съ курицей были сдѣланы раньше, чѣмъ съ голубемъ, и что разногласіе результатовъ зависитъ главнымъ образомъ отъ пріобрѣтенной имъ опытности въ изслѣдованіяхъ.

Дьёдонне (l. c.), въ виду своихъ наблюденій, показывающихъ, что сибире-язвенныя бактеріи, приспособившіяся къ развитію при низкихъ температурахъ, легко убиваютъ лягушекъ, попробовалъ устранить иммунитетъ голубей при помощи бактеридій, приспособленныхъ къ высокой температурѣ.

Но пять голубей безобидно перенесли прививку второго поколѣнія бациллы, растущихъ при 42°. Даже его сибире-язвенныя палочки, жившія при этой температурѣ въ теченіе 16 поколѣній, убили только 5 изъ 13 привитыхъ голубей. И такъ, попытки Дьёдонне объяснить невоспримчивость свойствами бактерій скорѣе, чѣмъ свойствами организма голубей, привели къ результатамъ, обратнымъ его предположенію.

Еще болѣе интересна естественная невоспримчивость голубя къ человѣческой чахоткѣ. Онъ выноситъ значительныя дозы Коховскаго микроба, столь вирулентнаго для человѣка, большинства млекопитающихъ и даже для нѣкоторыхъ птицъ, какъ канарейки и попугаи.

Дембинскій ¹⁾ изучилъ механизмъ этого иммунитета и видѣлъ, что бациллы человѣческаго туберкулоза встрѣчаютъ очень сильное сопротивленіе со стороны фагоцитовъ, а именно макрофаговъ голубя. Эти клѣтки сливаются вокругъ скученныхъ палочекъ и заключаютъ ихъ въ настоящія гигантскія клѣтки, или многоядерныя макрофаги (фиг. 21). Въ этой борьбѣ макрофаги играютъ только второстепенную роль, но защита макрофаговъ въ высшей степени существенна. Хотя эти клѣтки неспособны вполне уничтожить туберкулезныхъ бациллъ, онѣ вредно дѣйствуютъ на нихъ, мѣшаютъ имъ размножаться и обнаруживать свое безъзастенчивое вліяніе. Еще нагляднѣе значеніе защиты макрофаговъ при сравненіи того, что происходитъ, если, вмѣсто человѣческаго туберкулоза, привить голубю птичій. При этомъ макрофаги быстро схватываютъ туберкулезныя палочки, но, безсильныя противъ нихъ, погибаютъ; макрофаги же приходятъ только позднѣе и въ небольшомъ количествѣ. Въ результатъ этого птичій

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 426.

туберкулозъ обобщается въ организмѣ и вызываетъ смертельное заболѣваніе.

Приходится, слѣдовательно, допустить, что невоспримчивость голубя къ человѣческому туберкулозу зависитъ отъ защиты его макрофаговъ. Это заключеніе подтверждается тѣмъ, что у курицы, также невоспримчивой къ человѣческому туберкулозу, наблюдается тоже сильная макрофагная реакція.

Нокаръ ¹⁾, уже нѣсколько лѣтъ изучающій отношенія между бактеріями человѣческаго и птичьяго туберкулоза, захотѣлъ приспособить бактерію перваго къ организму курицы. Съ этой цѣлью онъ заключалъ культуру человѣческаго туберкулоза въ мѣшечекъ изъ коллодіума и вносилъ его въ брюшную полость курицы. При этихъ условіяхъ бактеріи защищены отъ нападенія фагоцитовъ и продолжаютъ жить внутри мѣшечка, сквозь стѣнки котораго просачиваются жидкія части лимфы брюшной полости. Черезъ нѣсколько переходовъ изъ мѣшка въ мѣшокъ, бактеріи человѣческаго туберкулоза приучаются къ организму курицы и превращаются въ разновидность, совершенно подобную птичьему туберкулозу.

Этимъ опытомъ былъ окончательно рѣшенъ такъ долго спорный вопросъ относительно специфической разницы между обоими туберкулезными микробами.

Рѣшеніе это было въ пользу единства ихъ: бактеріи птичьяго туберкулоза является только видоизмѣненной породой бактеріи, вызывающаго чахотку у человѣка и млекопитающихъ.

Несмотря на громадную разницу между палочками сибирской язвы и человѣческой чахотки, иммунитетъ птицъ къ обѣимъ одинаково основанъ на реакціи фагоцитарной системы.



Фиг. 21. Реакція фагоцитовъ голубя противъ бактерій человѣческаго туберкулоза.

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, т. XII, стр. 561.

Поднимаясь по ступенямъ животнаго царства въ этомъ бѣгломъ обзорѣ естественнаго иммунитета, мы дошли до высшаго класса, млекопитающихъ. На немъ мы остановимся нѣсколько дольше изъ-за значенія, которое онъ представляетъ, и вслѣдствіе болѣе полныхъ изслѣдованій, сдѣланныхъ въ этой области.

Естественный иммунитетъ безпозвоночныхъ и низшихъ позвоночныхъ противъ сибирской язвы уже доставилъ намъ нѣсколько важныхъ указаній; поэтому мы начнемъ съ изученія механизма сопротивленія млекопитающихъ къ этой же болѣзни.

Представители этого класса большею частью въ высшей степени чувствительны къ сибирской язвѣ, и потому примѣры настоящаго естественнаго иммунитета между ними въ высшей степени рѣдки. Первое мѣсто въ этомъ отношеніи занимаетъ собака.

Хотя, какъ показалъ Страусъ ¹⁾, молодья собаки легко заражаются смертельной сибирской язвой, тѣмъ не менѣе можно признать, что собаки вообще обладаютъ настоящей невосприимчивостью, такъ какъ взрослыя особи безвредно переносятъ большія дозы сибире-язвенной культуры. Микробы эти, введенные подъ кожу, вызываютъ мѣстное воспаленіе. Оно сопровождается сильнымъ выхожденіемъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, принимающихъ тотчасъ поглощать бациллы.

Фагоцитозъ этотъ уже наблюдался Гессомъ ²⁾, Мальмомъ ³⁾, мною и еще нѣсколькими изслѣдователями, такъ что нельзя сомнѣваться въ его дѣйствительности. Недавно Мартель ⁴⁾ констатировалъ очень рѣзкую фагоцитарную реакцію у всѣхъ изслѣдованныхъ имъ невосприимчивыхъ или мало чувствительныхъ собакъ. Реакція выражается поглощеніемъ бактеридій и обиліемъ лейкоцитовъ на мѣстѣ прививки. Изслѣдованія эти особенно интересны въ виду обратныхъ опытовъ, сдѣланныхъ этимъ же ученымъ относительно нечувствительныхъ собакъ. Уже нѣсколько лѣтъ, какъ доказано, что естественный иммунитетъ собакъ къ сибирской язвѣ хотя и несомнѣненъ, но однако относителенъ и ограниченъ.

Такъ Бардахъ ⁵⁾ установилъ, что собаки, съ вырѣзанной селезенкой (органомъ, переполненнымъ лейкоцитами), становятся чувствительными къ сибирской язвѣ. Точно такъ же легко заражаются ею

¹⁾ Archives de Médecine expérimentale. 1889, т. I, стр. 325.

²⁾ Virchows Archiv. 1887, т. CIX, стр. 365.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1890, т. IV, стр. 520.

⁴⁾ Id. 1900, т. XIV, стр. 13.

⁵⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. III, стр. 377.

собаки, которымъ онъ впрыскивалъ въ вены угольный порошокъ, суспендированный въ водѣ для того, чтобы отвлечь фагоцитовъ.

Мартель сначала пробовалъ устранить естественный иммунитетъ собакъ, впрыскивая имъ флуоридзинъ или пирогалоль. Но онъ получалъ гораздо болѣе постоянные результаты, прививая сибирскую язву бѣшенымъ собакамъ. Организмъ, ослабленный этой ужасной болѣзью, становится столь чувствительнымъ къ сибирской язвѣ, что послѣдняя убиваетъ его раньше, чѣмъ убило бы бѣшенство.

Сибире-язвенный вирусъ такъ усиливается переходомъ черезъ бѣшеную собаку, что становится смертельнымъ и для нормальныхъ собакъ. Мартелю удалось также усилить бактерицидн, изолированные отъ сибире-язвенной коровы. Во всѣхъ случаяхъ когда эти усиленные микробы вызывали серьезное и быстро-смертельное заболѣваніе, Мартель наблюдалъ слабую фагоцитарную реакцію.

Исслѣдованія фагоцитоза собакъ, привитыхъ сибире-язвенной палочкой, всегда обнаруживало постоянное и законмѣрное отношеніе между этой реакціей и сопротивляемостью организма.

Наоборотъ, опыты, предпринятые съ цѣлью опредѣлить роль жидкостей въ этой невоспримчивости, всегда давали одни отрицательные результаты.

Такъ какъ изъ всѣхъ млекопитающихъ собака обнаруживаетъ наибольшую естественную невоспримчивость къ сибирской язвѣ, то вполне понятно, что думали найти разгадку этого явленія въ бактерицидности ея крови.

Нетталь ¹⁾ вывелъ изъ своихъ опытовъ, что сибиреязвенная бактеридія легко уничтожается дефибринированной собачьей кровью. Такъ какъ результатъ этотъ противорѣчилъ моимъ ²⁾ наблюденіямъ надъ ростомъ бактерицидн въ крови собаки и такъ какъ нѣсколько ученыхъ, напримѣръ Любаршъ ³⁾, также пришли къ обратнымъ выводамъ, то многіе принялись за систематическія исслѣдованія съ цѣлью рѣшить этотъ сложный вопросъ. Дени и Кейзенъ ⁴⁾, желая устранить возраженія противъ объясненія невоспримчивости собаки бактерицидностью ея крови, утверждали, что свойство это отсутствуетъ у непривитой собаки, но развивается подъ вліяніемъ впрыснутыхъ бактерицидн. Въ этомъ

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 43.

³⁾ Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen u. erworbenen Immunität, 1891, стр. 111.

⁴⁾ La Cellule, 1893, т. IX, стр. 335.

случаѣ иммунитетъ свелся бы къ установленію новаго свойства, прибрѣтеннаго жидкостями во время борьбы организма съ привитыми бактеріями. Но никому изъ повторявшихъ опыты этихъ бельгійскихъ ученыхъ, какъ, напримѣръ, Любаршу ¹⁾ и Бэйлю ²⁾, не удалось подтвердить ихъ результаты.

Впрочемъ самъ Дени, повторившій свои изслѣдованія съ Хаве ³⁾, принужденъ былъ отказаться отъ заключеній своей работы въ сотрудничествѣ съ Кейзенемъ. Ошибка его заключалась въ томъ, что въ ихъ опытахъ, внѣ организма, живые лейкоциты поглощали бактеридіи и мѣшали имъ развиваться.

Благодаря своимъ новымъ изслѣдованіямъ, Дени и Хаве пришли къ тому выводу, что „бактерицидная способность собачьей крови главнымъ и преобладающимъ образомъ зависитъ отъ фагоцитарной дѣятельности лейкоцитовъ“ (l. c., стр. 15).

Изъ всѣхъ вышеупомянутыхъ изслѣдованій само собой вытекаетъ, что естественная невосприимчивость собакъ къ сибирской язвѣ зависитъ отъ дѣятельности фагоцитовъ. Въ виду этого единства въ результатѣ приведенныхъ опытовъ, становится очень важнымъ глубже изучить явленія, сопровождающія разрушеніе бактеридій фагоцитами собаки. Какіе изъ фагоцитныхъ элементовъ играютъ главную роль въ борьбѣ и какими путями достигаютъ они этого результата? Чтобы отвѣтить на эти вопросы, Женгу ⁴⁾ предпринялъ въ моей лабораторіи подробную работу. Онъ убѣдился, что, согласно утверженію его предшественниковъ, не только кровяная сыворотка, но и кровяная плазма собаки не бактерицидны для сибире-язвенной палочки. Асептическая жидкость плевритическаго эксудата, добытая помощью прививки глютенказенна, оказалась также способной убить бактеридію.

Женгу посредствомъ центрифугаціи эксудата изолировалъ лейкоцитовъ, затѣмъ обмывалъ ихъ въ физиологической водѣ, замораживалъ и мацерировалъ въ бульонѣ; онъ получалъ этимъ путемъ суспендированные бѣлые шарики. Къ нимъ онъ прибавлялъ сибире-язвенныя палочки. Онъ нашелъ при этомъ, что когда эксудатъ заключалъ преимущественно макрофаговъ, какъ это бываетъ, когда онъ взятъ черезъ 2—3 дня

¹⁾ Zur Lehre von den Geschwülsten, etc.

²⁾ Centralblatt für Bacteriologie, 1900, т. XXVII, стр. 10 и 517.

³⁾ La cellule, 1894, т. X, стр. 7.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. IV, стр. 68.

послѣ своего образованія, то бактерицидная способность ничтожна или отсутствуетъ.

Когда же, наоборотъ, лейкоциты происходили изъ 24 часового эксудата и состояли почти исключительно изъ микрофаговъ, то разрушительное дѣйствіе мацерацин ихъ на бактеріи было въ высшей степени очевиднымъ. И дѣйствительно, вполне доказано, что въ эксудатѣ, вызванномъ сибире-язвенной прививкой у невосприимчивой собаки, фагоцитарная реакція производится преимущественно микрофагами.

Таковымъ представляется въ настоящее время вопросъ иммунитета собаки къ сибирской язвѣ. Естественная невосприимчивость ихъ, хотя и вполне дѣйствительная, но не безграничная, зависитъ отъ дѣятельности фагоцитовъ.

Послѣдніе, подъ вліяніемъ бактеридин и ея продуктовъ, обнаруживаютъ очень явную положительную химіотаксію. Они приближаются къ микробамъ, поглощаютъ ихъ и разрушаютъ помощью вещества, не встрѣчающагося ни въ плазмѣ, ни въ кровяной сывороткѣ, но только въ экстрактѣ микрофаговъ.

Несмотря на однообразіе и точность этихъ данныхъ, мы не можемъ здѣсь ограничиться однимъ только примѣромъ естественнаго иммунитета собаки.

Если бы невосприимчивость къ сибирской язвѣ у крысы представляла одинъ историческій интересъ вслѣдствіе большого числа работъ, посвященныхъ этому вопросу, то можно было бы упомянуть о ней только въ исторической главѣ о невосприимчивости. Но это не такъ. Сибирская язва крысы представляетъ много поучительнаго. Берингъ совершенно правъ, говоря, что всякій, желающій познакомиться съ естественнымъ иммунитетомъ противъ какого-нибудь микроба, долженъ обратить особое вниманіе на этотъ примѣръ.

Повидимому, сѣрыя (*Mus decumanus*), черныя (*Mus rattus*) и бѣлыя крысы обладаютъ далеко не полнымъ иммунитетомъ къ сибирской язвѣ. Тѣмъ не менѣе, онѣ обнаруживаютъ болѣе или менѣе рѣзкую сопротивляемость къ этой болѣзни и во всякомъ случаѣ менѣе чувствительны, чѣмъ другіе лабораторные грызуны, какъ мышь, морская свинка или кроликъ. Крысы лучше ихъ выносятъ сибире-язвенныя вакцины и погибаютъ отъ большого количества ядовитыхъ бациллъ. Съ другой стороны, крысы отличаются большимъ непостоянствомъ въ своей невосприимчивости. Иногда онѣ выносятъ очень вирулентныхъ микробовъ; иногда же заражаются и умираютъ отъ прививки очень ослабленныхъ бациллъ (отъ 1-й вакцины).

Еще въ первой своей статьѣ о сибирской язвѣ ¹⁾ я обратилъ вниманіе на то, что у крысы фагоцитозъ, вызванный подкожнымъ вырыскиваніемъ сибире-язвенныхъ бактеридій, сильнѣе, чѣмъ у кролика и морской свинки при тѣхъ же условіяхъ. Позднѣ эти данныя оспаривались нѣсколькими наблюдателями, не признававшими значеніе и распространенность фагоцитарной реакціи у крысъ.

Эта оппозиція еще усилилась вслѣдствіе весьма интереснаго открытія Беринга ²⁾. Онъ нашелъ, что кровяная сыворотка крысы обладаетъ замѣчательной разрушительной способностью по отношенію къ сибире-язвеннымъ палочкамъ. Когда къ кровяной сывороткѣ крысы онъ прибавлялъ извѣстное число сибире-язвенныхъ палочекъ, то наблюдалъ, что послѣднія, вмѣсто того, чтобы удлиниться въ нити и размножиться, напротивъ, теряютъ свою нормальную преломляемость и очень плохо окрашиваются. Одна оболочка бактеридіи сохраняется, какъ послѣдній слѣдъ посѣва. Берингъ предполагалъ, что это антисептическое дѣйствіе серума зависитъ отъ присутствія органической щелочи, растворенной въ кровяной жидкости.

Ему стоило нейтрализовать серумъ кислотой, чтобы вызвать очень обильное размноженіе бактеридіи. Вслѣдствіе этого Берингъ вывелъ, что естественный иммунитетъ крысы зависитъ отъ химическаго дѣйствія ея крови на сибире-язвенную палочку.

Въ одной изъ своихъ послѣднихъ статей, Берингъ ³⁾ возвращается еще разъ къ вопросу о сибирской язвѣ крысъ, и его теперешняя точка зрѣнія сводится къ слѣдующему: онъ признаетъ невоспримчивость этихъ грызуновъ относительной, а не абсолютной.

„Сибире-язвенныя палочки, говоритъ онъ, умираютъ въ серумѣ *in vitro*. Въ тѣхъ случаяхъ, когда прививка ихъ вредитъ крысамъ, весьма допустимо, что кровяная жидкость также обуславливаетъ эту защиту и внутри организма. Невоспримчивость же, обнаруживающаяся безъ всякаго участія дѣятельности клѣтокъ, зависитъ, очевидно, отъ свойствъ жидкости“ (стр. 202).

Разберемъ сначала явленія у крысъ, которымъ привита сибирская язва въ подкожную клѣтчатку. Нѣкоторыя изъ нихъ не представляютъ при этомъ другихъ поврежденій, какъ извѣстное

¹⁾ Virchow's Archiv 1884, т. XCVII, стр. 516.

²⁾ Centralblatt für klinische Medicin, 1888, № 38.

³⁾ Infection und Infectionsschutz.

экссудативное воспаление на мѣстѣ прививки. Въ этомъ случаѣ экссудатъ очень богатъ лейкоцитами, которые вскорѣ обнаруживаютъ свою фагоцитарную дѣятельность и разрушаютъ поглощенныхъ бактеридій. При этомъ особенно дѣятельны микрофаги; макрофаги же появляются позднѣе и вмѣшательство ихъ гораздо слабѣе. Но значительно чаще привитыя крысы заболѣваютъ серьезнѣе: бактеридіи размножаются на мѣстѣ прививки и вызы-



Фиг. 22. Макрофагъ печени сибиреязвенной крысы.



Фиг. 23. Печеночный макрофагъ крысы, съ бактеридіями.

ваютъ обширный отѣкъ, богатый жидкимъ и прозрачнымъ выпотомъ и очень бѣдный лейкоцитами. Эти клѣтки становятся многочисленными, обнаруживаютъ свое вмѣшательство только гораздо позднѣе. Экссудатъ дѣлается гуще и мутнѣетъ, при чемъ многочисленные бѣлые кровяные шарики поѣдаютъ и уничтожаютъ бактерій. Какъ показалъ Франкъ ¹⁾ крысы большей частью выздоравливаютъ подъ вліяніемъ столь дѣятельной реакціи. Но даже въ случаяхъ смертельной сибирской язвы, крысы погибаютъ черезъ болѣе или менѣе продолжительный срокъ и изслѣдованіе внутреннихъ органовъ ихъ обнаруживаетъ значительную фагоцитарную реакцію.

Селезенка, часто громадныхъ размѣровъ, заключаетъ множество макрофаговъ, наполненныхъ нормальными или болѣе или менѣе поврежденными бактеридіями. Въ печени также находятъ

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1888, т. IV, стр. 710, 737.

макрофаговъ, поглотившихъ по нѣскольку микрофаговъ и бактеридій (фиг. 22 и 23).

Когда, вмѣсто сибире-язвенныхъ палочекъ, крысамъ прививаютъ споры подъ кожу или въ переднюю камеру глаза, то послѣднія прорастаютъ. Развивается цѣлое поколѣнiе бациллъ. Онѣ, точно такъ же, какъ было выше сказано, вызываютъ экссудатъ и въ концѣ-концовъ перевариваются внутри фагоцитовъ (фиг. 24 и 25). Всѣ эти явленiя фагоцитоза были подробно описаны мною¹⁾



Фиг. 24. Микрофагъ крысы, наполненный бактеридиями.



Фиг. 25. Два микрофага крысы, поглотившие бактеридій.

десять лѣтъ тому назадъ въ специальной статьѣ о сибирской язвѣ крысъ. Съ тѣхъ поръ не было приведено ничего противорѣчающаго моимъ наблюденiямъ.

Какъ объяснить тотъ парадоксальный фактъ, что сибирская язва, растущая въ тѣлѣ крысы и вызывающая болѣе или менѣе тяжелое, иногда смертельное заболѣванiе, такъ легко разрушается серумомъ и кровью внѣ организма? Многочисленные опыты, выполненные, съ одной стороны Ханкиномъ²⁾, съ другой — Ру и мною³⁾, показали, что нельзя объяснить сопротивленiе крысы къ сибирской язвѣ бактерицидностью жидкостей.

Какъ весьма чувствительныя къ этой болѣзни крысы, такъ даже и умирающiя отъ нея, тѣмъ не менѣе доставляли серумъ, предохраняющiй другихъ крысъ и даже мышей, которымъ его впрыскивали вмѣстѣ съ сибире-язвенными бактерiями. Крысы, которымъ прививали въ одинъ бокъ немного сибиреязвенной культуры, а въ другой—то же количество послѣдней, но въ смѣси

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 193.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1891, т. IX, стр. 336, 372.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 479.

съ кровянымъ серумомъ того же животнаго, получали отекъ только на первомъ боку. Оттуда инфекция обобщалась; сторона же, привитая сибирской язвой, смѣшанной съ серумомъ, оставалась неповрежденной.

Савченко ¹⁾, работавшій въ моей лабораторіи по поводу иммунитета крысы, прибавилъ къ вышеупомянутымъ фактамъ слѣдующее наблюдение. Когда при вырыскиваніи бактеридій производилось кровоизліяніе, то крыса выживала. Когда же употребляли тонкую иглу, не вызывающую кровоналіянія, то крыса заражалась смертельной сибирской язвой.

Изъ этихъ данныхъ вытекаетъ, что, тотчасъ по выходѣ крови изъ сосудовъ, ея составъ измѣняется и она становится бактерицидной для сибире-язвенныхъ палочекъ. Пока же она находится въ кровообращеніи, подобное свойство совершенно отсутствуетъ въ ней. Савченко изучалъ свойства бактерициднаго серума и нашелъ, что онъ выдерживаетъ нагрѣваніе до 56°; даже нагрѣтымъ до 61° онъ еще обнаруживаетъ извѣстное бактерицидное вліяніе на ослабленныя палочки (особенно на 1-ю вакцину). Изслѣдованіе распредѣленія этого бактерициднаго вещества въ организмъ живой крысы привело Савченко къ тому выводу, что оно вовсе не переходитъ ни въ жидкость пассивнаго отека, вызваннаго замедленіемъ кровообращенія, ни въ активный отекъ, разившійся вслѣдствіе сибире-язвенной прививки. Онъ нашелъ, что даже бациллы 1-й вакцины въ изобиліи растутъ въ отечной жидкости, происшедшей вслѣдствіе прививки вирулентной сибирской язвы. Наоборотъ, лимфа брюшной полости обнаруживаетъ очень рѣзкую бактерицидную способность по отношенію къ бактеридіямъ. Убѣдившись въ этихъ фактахъ, Савченко спросилъ себя, нельзя ли объяснить разницу свойствъ этихъ жидкостей тѣмъ, что брюшная лимфа очень богата лейкоцитами, въ то время какъ отечныя жидкости почти не содержатъ ихъ? Изслѣдуя этотъ вопросъ, Савченко сравнивалъ бактерицидную силу серума, приготовленнаго внѣ организма, съ этой же способностью кровяной плазмы, добытой помощью экстракта головъ пиявокъ. Изъ своихъ наблюдений Савченко вывелъ, что бактерицидное вещество циркулируетъ въ плазмѣ живой крысы и что оно происходитъ не изъ микрофаговъ, но скорѣе выдѣляется макрофагами крови и эндотелія. Результатъ этотъ не былъ подтвержденъ Жюнгю ²⁾,

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 865.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 232.

возобновившимъ въ моей лабораторіи опыты относительно этого важнаго вопроса. Въмѣсто приготовленія плазмы помощью головъ півовкъ, онъ употреблялъ гораздо болѣе усовершенствованный методъ, устрояющій источники ошибокъ. Онъ не вводитъ никакого посторонняго вещества, способнаго измѣнить результаты опытовъ, но собираетъ кровь крысы въ пробирки, высланныя парафиномъ. Центрифугируя ихъ въ такихъ же пробиркахъ, онъ получаетъ жидкость гораздо болѣе, чѣмъ серумъ сходную съ кровяной плазмой кровообращенія. Жидкость эта однако створаживается черезъ довольно продолжительное время, что доказываетъ ея неполное сходство съ плазмой крови. Женгу изслѣдоваль бактерицидную способность по отношенію къ сибирской язвѣ, какъ жидкой части „плазмы“, добытой вышеуказаннымъ путемъ, такъ и серума, приготовленнаго въ пробиркахъ обыкновеннымъ способомъ. Разница между обѣими жидкостями обнаружилась самымъ рѣзкимъ образомъ. Въ то время какъ серумъ очень быстро уничтожалъ посѣянные въ него бактеридіи и растворялъ ихъ содержимое, жидкость плазмы не обнаруживала ничего подобнаго.

Эти результаты, нѣсколько разъ подтвержденные, очень ясно доказываютъ, что плазма кровообращенія не заключаетъ бактерициднаго вещества. Последнее, при жизни животнаго, находится внутри его лейкоцитовъ и высвобождается изъ нихъ всякій разъ, когда кѣтки эти лопаются или претерпѣваютъ глубокія поврежденія. Это же происходитъ при образованіи кровяного сгустка или при приготовленіи серума внѣ организма, а также при кровопизліаніи, или же въ брюшной лимфѣ во время фаголиза. Последній неизбеженъ при внезапномъ выпрыскиваніи въ брюшную полость постороннихъ жидкостей, напримѣръ бульона или физиологической воды, содержащихъ суспендированныя бактеридіи.

Факты, собранные нами относительно сибирской язвы крысъ, составляютъ цѣлое, всѣ части котораго находятся въ полной гармоніи между собою. Фагоциты этихъ грызуновъ заключаютъ въ себѣ бактерицидный ферментъ — родъ цитаза, выдерживающаго нагреваніе до 60°.

Цитазь этотъ очень дѣйствителенъ противъ бактеридій, но при жизни животнаго онъ дѣйствуетъ только внутри фагоцитовъ. Это же дѣйствіе обнаруживается временно и неполно при фаголизѣ въ брюшной полости. Сопротивленіе крысы по отношенію къ сибирской язвѣ зависитъ, слѣдовательно, отъ дѣятельности ея фагоцитовъ. Для того, чтобы она обнаружилась, во-

первыхъ, надо, чтобы бактеридіи вызывали положительную химіотаксію у фагоцитовъ и затѣмъ, чтобы послѣдніе ихъ схватывали и поглощали бы. Отъ этого зависитъ исходъ борьбы.

Когда фагоциты оказываются недѣятельными, то бактеридіи размножаются въ отечной жидкости, не заключающей бактерицидныхъ цитазовъ, и переходятъ въ лимфатическую и кровяную плазмы, также неспособныя убивать микробовъ.

Животное можетъ, слѣдовательно, умереть отъ сибирской язвы, несмотря на присутствіе въ его тѣлѣ большого количества бактерицидныхъ цитазовъ, находящихся тамъ, куда не проникли сибире-язвенныя палочки.

Наоборотъ, въ тѣхъ случаяхъ, когда фагоциты функционируютъ какъ слѣдуетъ, когда они стекаются въ угрожаемую область и пожираютъ впрыснутые микробы, послѣдніе приходятъ въ соприкосновеніе съ внутриклеточнымъ цитазомъ и окончательно перевариваются имъ. Тогда организмъ освобождается отъ своихъ враговъ и побѣдоносно выноситъ инфекцію.

Итакъ, сибирская язва крысъ дѣйствительно представляетъ въ высшей степени поучительный примѣръ естественнаго иммунитета. Подробный разборъ механизма этой сопротивляемости вполне доказываетъ намъ значительную въ ней роль фагоцитовъ. Въ этомъ отношеніи организмъ крысы, въ общемъ, представляетъ большую аналогію съ естественнымъ иммунитетомъ собаки, птицы и другихъ разсмотрѣнныхъ нами животныхъ. Поэтому мы можемъ не останавливаться на другихъ примѣрахъ сопротивленія сибирской язвѣ, которые, кромѣ того, гораздо чаще касаются естественнаго иммунитета противъ ослабленной бактеридіи, чѣмъ настоящаго сибире-язвеннаго вируса. Столь чувствительныя къ послѣднему кролики и морскія свинки часто очень хорошо выносятъ прививку пастеровскихъ вакцинъ. Во всѣхъ этихъ случаяхъ механизмъ тотъ же, какъ и у крысы и собаки относительно вирулентной сибирской язвы. Впрыснутыя въ какую бы то ни было часть тѣла, бактеридіи вызываютъ эксудативное воспаленіе; послѣднее обуславливаетъ наплывъ большого количества лейкоцитовъ къ угрожаемому мѣсту. Клетки эти свободно выполняютъ свою фагоцитарную функцію и избавляютъ организмъ отъ введенныхъ микробовъ.

Для того, чтобы вполне отдать себѣ отчетъ въ роли этой реакціи, слѣдуетъ впрыснуть подъ кожу одного уха кролика немного сибире-язвенной вакцины, а подъ кожу другого уха — такое же количество вирулентныхъ бактеридій. Разница между

обоими поразительна. Ухо, привитое вакциной, вскорѣ становится очагомъ ограниченаго гнойнаго воспаления, при чемъ всѣ бактеридіи поѣдены лейкоцитами. Наоборотъ, въ другомъ ухѣ, вокругъ вирускутаго вируса наблюдается одинъ серозно-кровоной экссудатъ, почти или вовсе лишенный лейкоцитовъ. Бактеридіи свободны въ этой жидкости и безпрятственно размножаются въ ней. Вирусъ, не встрѣчая сопротивленія, обобщается въ организмъ и вызываетъ смерть, вслѣдствіе сибиреязвенной септицеміи.

У кроликовъ же, которымъ прививаютъ только сибире-язвенныя вакцины, лейкоциты преграждаютъ нашествіе бактеридіи и такимъ образомъ останавливаютъ ихъ обобщеніе.

Естественный иммунитетъ барановъ, кроликовъ и морскихъ свинокъ, носитъ также фагоцитарный характеръ, но обнаруживается только противъ предварительно ослабленныхъ бациллъ. Исслѣдованія О. Мечниковой¹⁾ относительно воздѣйствія фагоцитовъ этихъ животныхъ противъ обѣихъ пастеровскихъ сибиреязвенныхъ вакцинъ, выяснили существенное при этомъ значеніе разрушенія микробовъ лейкоцитами.

Впрочемъ, всѣ примѣры естественнаго иммунитета къ сибирской язвѣ — также относительны. Такъ, курица, выдерживающая сибире-язвенный вирусъ, способный убить вола или лошадь, погибаетъ отъ особенной сибиреязвенной разновидности, взрожденной Левинымъ²⁾. Какъ извѣстно, собака, несмотря на свой столь рѣзкій естественный иммунитетъ, погибаетъ подъ вліяніемъ особенной сибиреязвенной палочки, добытой Мартелемъ.

Въ сибиреязвенномъ иммунитѣ мы имѣемъ дѣло съ бактеридіей, способной жить и размножаться въ чрезвычайно разнообразныхъ средахъ. Намъ могутъ возразить, что именно этимъ и объясняется слабость вліянія на нее бактерицидныхъ жидкостей. Чтобы обнаружить это вліяніе, слѣдовало бы поэтому выбрать микроба, менѣе легко приспособляющагося къ химическому составу среды. Согласно этому разсужденію, мы не можемъ сдѣлать лучшаго выбора при разборѣ механизма естественнаго иммунитета нѣкоторыхъ животныхъ видовъ, какъ остановившіеся на чрезвычайно чувствительныхъ патогенныхъ спироллахъ. Однако не слѣдуетъ забывать, что при этомъ мы будемъ имѣть дѣло съ представителями крайне незначительнаго меньшинства патогенныхъ микробовъ, такъ какъ большинство послѣднихъ, подобно

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 145.

²⁾ Om Mjältbrand hos Höns. Stockholm, 1897.

сибире язвенной палочкѣ, легко культивируются въ разнообразныхъ питательныхъ средахъ.

Спирилль возвратнаго тифа человѣка (*Spirochaete Obermeyer*)—первый патогенный микробъ, найденный при исключительно человѣческой заразной болѣзни. Онъ былъ открытъ уже треть вѣка тому назадъ и съ тѣхъ поръ всѣ самые искусные бактериологи тщетно пытались культивировать его внѣ человѣческаго организма. Самъ Кохъ пробовалъ рѣшить эту задачу, но, несмотря на свое необыкновенное искусство, и ему это не удалось. Позднѣе Сахаровъ ¹⁾, въ Тифлисѣ, открылъ съ виду очень похожаго спирилла, вызывающаго у гусей смертельную септицемію. Онъ также тщательно пытался культивировать его. Его послѣдователи не были счастливѣе въ этомъ отношеніи.

Итакъ, вотъ два микроба, противъ которыхъ естественный иммунитетъ долженъ бы легко наблюдаться, и притомъ производиться совершенно инымъ способомъ, чѣмъ противъ сибирской язвы. И дѣйствительно, примѣры прочнаго естественнаго иммунитета противъ спирилль Обермейера и Сахарова чрезвычайно распространены.

Желая отдать себѣ отчетъ въ способъ, посредствомъ котораго морская свинка сопротивляется дѣйствию прививки спирилль септицеміи гусей (*Spirochaete anserina*), мы впрыскивали гусиную кровь, содержащую множество этихъ микробовъ, въ брюшную полость морскихъ свинокъ. Впрыскиваніе это, по обыкновенію, вызываетъ исчезновеніе большинства лейкоцитовъ, вслѣдствіе очень рѣзкаго фаголиза.

Мы уже знаемъ, что при этомъ поврежденные лейкоциты высвобождаютъ извѣстное количество бактерициднаго цитаза. Однако, несмотря на это, спириллы остаются невредимыми и обнаруживаютъ большую подвижность въ брюшномъ экссудатѣ. Послѣ двухъ или трехчасоваго періода фаголиза въ немъ начинаютъ вновь появляться все болѣе и болѣе многочисленные лейкоциты, что не мѣшаетъ очень быстрому движенію спирилль. Даже черезъ семь часовъ послѣ впрыскиванія гусиной крови, среди множества вновь прибывшихъ лейкоцитовъ, нѣкоторые изъ которыхъ заключаютъ уже красные шарики гуся, находится еще много чрезвычайно подвижныхъ спирилль. Только позднѣе начинается поглощеніе этихъ микробовъ лейкоцитами, которые кончаютъ тѣмъ, что вполне разрушаютъ и уничтожаютъ ихъ. Этотъ процессъ фаго-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 564.

цитоза очень удобно наблюдаемъ въ всякихъ капляхъ, приготовленныхъ изъ брюшнаго эксудата привитыхъ свинокъ. Вниманіе наблюдателя при этомъ обращается на нѣкоторыхъ лейкоцитовъ-макрофаговъ, выпускающихъ по одному или по два конусообразныхъ протоплазматическихъ отростка (фиг. 26—28). Эти псевдоподіи фиксируются на спириллахъ, обнаруживающихъ очень рѣзкія движенія, точно они хотятъ избавиться отъ захвата лейкоцитомъ. Иногда спириллу удается освободиться, но большую часть онъ обволакивается протоплазмой и все болѣе и болѣе погружается въ содержимое лейкоцита. Даже тогда, когда спирилль уже почти цѣлкомъ поглощенъ, свободная еще часть его продолжаетъ двигаться (фиг. 29—31). Движенія эти прекращаются только послѣ полного поглощенія лейкоцитомъ. Попавъ внутрь послѣдняго, спирилль переваривается и черезъ очень короткое время становится совершенно неузнаваемымъ.

Недавно Савченко ¹⁾ воспользовался эпидеміей возвратнаго тифа въ Казани, чтобы произвести аналогичныя изслѣдованія относительно естественнаго иммунитета морской свинки къ спириллу Обермейера. Онъ наблюдалъ, что микробы эти, впрыснутые въ брюшную полость, остаются живыми въ теченіе 24 и даже 30 часовъ. Наоборотъ, тѣ же самые спириллы, сохранные внѣ организма при 37° въ ихъ обыкновенной средѣ, умираютъ уже черезъ нѣсколько часовъ (4—7 часовъ).

Впрыскиваніе человѣческаго серума, заключающаго спириллы, вызываетъ тотчасъ въ брюшной полости свинокъ фаголизъ, за которымъ слѣдуетъ значительный наплывъ лейкоцитовъ. Но, несмотря на цѣлую армію этихъ клѣтокъ, спириллы продолжаютъ быстро двигаться. Долгое время микробы избѣгаютъ жадныхъ фагоцитовъ; тѣмъ не менѣе, послѣдніе всегда въ концѣ-концовъ поглощаютъ ихъ.

Одни только макрофаги выполняютъ фагоцитарную роль (фиг. 32—33); микрофаги же упорно обнаруживаютъ вполнѣ отрицательную химіотаксію. А такъ какъ микрофаги приходятъ въ брюшную полость только послѣ макрофаговъ, то понятно, что фагоцитозъ наступаетъ не быстро. Савченко приходитъ къ тому выводу, что „въ брюшной жидкости естественно невосприимчивыхъ животныхъ спириллы погибаютъ вслѣдствіе медленнаго фатоцитоза, а не отъ дѣйствія бактерицидныхъ веществъ въ брюш-

¹⁾ Русскій Архивъ Патологій и т. д. 1900 г. т. IX, стр. 578 и Савченко и Мелкихъ, Annales de l'Institut. Pasteur, 1901, т. XV, стр. 502.

ной жидкости“. Согласно этому результату, онъ часто наблюдалъ поглощеніе макрофагами живыхъ спириллъ въ висячихъ капляхъ. приготовленныхъ изъ брюшнаго эксудата привитыхъ морскихъ



Фиг. 26 — 28. Разныя стадіи поглощенія спириллы лейкоцитомъ морской свинки.

свинокъ. Явленіе это совершается подобно описанному относительно спириллъ гуся.

И такъ, несмотря на столь большую разницу между спириллами и сибире язвенной палочкой, съ точки зрѣнія приспособленія ихъ къ окружающей средѣ — общій результатъ для всѣхъ



Фиг. 29 — 31. Борьба фагоцита со спирилломъ на разныхъ ступеняхъ этого процесса.

этихъ микробовъ тотъ же: естественно невоспримчивыя животныя избавляются отъ нихъ во всѣхъ случаяхъ благодаря фагоцитамъ.

Было бы совершенно невозможно и бесполезно разсматривать здѣсь всѣ случаи иммунитета къ микробамъ заразныхъ болѣзней, Поэтому слѣдуетъ выбрать только нѣсколько типичныхъ примѣровъ, интересныхъ для нашей задачи съ общей точки зрѣнія

Спириллы, исторію которыхъ мы сейчасъ изложили, хорошо сохраняются въ перитонеальной жидкости, не измѣняя своей формы до тѣхъ поръ, пока они не захвачены макрофагами. Постараемся рассмотреть теперь механизмъ, обуславливающий естественный иммунитетъ противъ микроровъ, отличающихся совершенно исключительной чувствительностью къ вѣшнимъ условіямъ и значительнымъ видоизмѣненіямъ своей формы, когда они неблагоприятны.

Всего лучше отвѣчаютъ этому требованію холерные и другіе близкіе имъ вибрионы. При неблагоприятныхъ условіяхъ они тотчасъ превращаются въ маленькія, шарообразныя тѣла, которыя гораздо больше походятъ на кокки, чѣмъ на вибрионы.

Холерные вибрионы заражаютъ лабораторныхъ грызуновъ, напримеръ морскую свинку, только если привить значительное количество ихъ въ брюшную полость этихъ животныхъ. Наоборотъ, противъ меньшихъ дозъ естественный иммунитетъ чрезвычайно рѣзокъ.

Взявъ разновидность холерныхъ вибрионовъ средней вирулентности и выпрыснувъ въ брюшную полость морской свинки не смертельную дозу культуры, мы наблюдаемъ слѣдующія явленія ¹⁾. Привитые вибрионы быстро плаваютъ въ перитонеальной жидкости, изъ которой исчезли почти всѣ лейкоциты. Остаются только единичные лимфоциты, безразлично относящіяся къ явленіямъ настоящаго фаголизиса. Но мало-по-малу новые лейкоциты стекаются въ экссудатъ и вступаютъ въ борьбу съ вибрионами, которые сохраняютъ свою изогнутую форму и полную подвижность до тѣхъ поръ, пока свободны. Въ брюшную жидкость приходятъ главнымъ образомъ макрофаги. Нѣкоторые изъ нихъ начинаютъ поглощать вибрионовъ, но сначала фагоцитозъ этотъ незначителенъ. Позднѣе же онъ становится гораздо дѣятельнѣе. Микро- и макрофаги схватываютъ вполнѣ живыхъ вибрионовъ. Иногда можно наблюдать ихъ внутри лейкоцитарныхъ вакуолей быстро двигающимися. Но многіе изъ проглоченныхъ вибрионовъ принимаютъ видъ круглыхъ зеренъ. Это измѣненіе постоянно внутри макрофаговъ, но совершенно отсутствуетъ въ макрофагахъ (фиг. 34, 35). Въ концѣ-концовъ фагоцитозъ становится полнымъ и организмъ избавляется отъ вибрионовъ, исключительно благодаря этой реакціи.

Еще черезъ 7 часовъ послѣ прививки, когда брюшная жид-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 448.

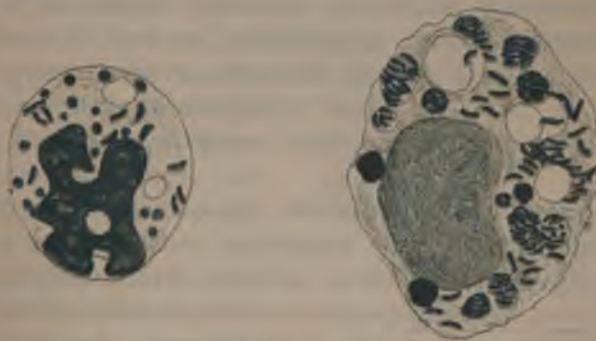
кость, переполненная лейкоцитами, стала густой и мутной, наблюдаются рѣдкіе, единичные вибрионы, сохранившіе свою форму и нормальную подвижность. Капля такого эксудата, содержащая



Фиг. 32 и 33. Фагоцитозъ спирилль возвратнаго тифа.
(По Савченко).

въ организмъ при 38°, даетъ еще черезъ нѣсколько часовъ обильную культуру очень подвижныхъ микробовъ.

Изъ этого приходится заключить, что жидкая часть эксудата не способна сама по себѣ разрушить и даже прекратить движенія



Фиг. 34 и 35. Различная судьба холерныхъ вибрионовъ внутри микро- и макрофага.

вибрионовъ, въ то время какъ живые фагоциты поглощаютъ и перевариваютъ ихъ.

Брюшной эксудатъ, взятый въ такой періодъ, когда онъ уже не заключаетъ больше свободныхъ вибрионовъ, даетъ еще въ продолженіе нѣкотораго времени культуры ихъ. Но вскорѣ затѣмъ посѣвы эксудата уже остаются стерильными. Это доказываетъ, что фагоциты, микро- и макрофаги,—поглотившіе живыхъ вибрионовъ, окончательно убиваютъ ихъ.

Если вмѣсто холернаго вибриона средней вирулентности, взята такого, который совершенно лишенъ ея, то иногда наблюдаютъ, что часть этихъ микробовъ, впрыснутыхъ въ брюшную полость нормальной свинки, уже въ брюшной жидкости превращаются въ шарообразныя зерна, безъ всякаго непосредственнаго вмѣшательства фагоцитовъ. Это зернистое превращеніе впервые было описано Пфейфферомъ ¹⁾, и потому называется Пфейфферовскимъ явленіемъ. Оно очень ограничено при естественномъ иммунитѣ и, какъ мы уже показали, происходитъ только при извѣстныхъ, рѣзко опредѣленныхъ условіяхъ. Пфейфферовское явленіе наблюдается исключительно въ брюшной жидкости. Оно наступаетъ скорѣ послѣ впрыскиванія вибрионовъ и длится въ теченіе періода фаголиза. Хотя явленіе Пфейффера не наблюдается въ другихъ частяхъ тѣла морской свинки—ни въ подкожной клетчаткѣ, ни въ передней камерѣ глаза—это нисколько не мѣшаетъ животному отлично выдерживать прививку вибрионовъ. Но даже и въ брюшной полости легко устранить зернистое перерожденіе вибрионовъ простымъ предупрежденіемъ фаголиза. Когда въ брюшную полость морской свинки впрыскиваютъ постороннюю жидкость, способную возбуждать фагоцитарную дѣятельность, какъ, напримѣръ, телячій бульонъ, физиологическая вода, моча и т. д., то сначала наступаетъ временный фаголизъ. Но за этой стадіей слѣдуетъ другая, во время которой лейкоциты становятся очень многочисленными и гораздо выносливѣе.

Если, воспользовавшись этимъ періодомъ возбужденія лейкоцитовъ, впрыснуть сколь возможно ослабленные вибрионы, то послѣдніе тотчасъ становятся добычей перитонеальныхъ фагоцитовъ, при чемъ Пфейфферовское явленіе вовсе не обнаруживается.

Итакъ очевидно, что это вѣклеточное разрушеніе вибрионовъ, иногда наблюдаемое въ брюшной полости, дѣйствительно зависитъ отъ цитаза, высвободившагося изъ лейкоцитовъ во время ихъ временнаго поврежденія.

Разобравъ механизмъ естественнаго иммунитета относительно нѣкоторыхъ бациллъ, спирриллъ и вибрионовъ, интересно установить, приложимы ли тѣ же законы и къ коккамъ? Выборъ послѣднихъ не затруднителенъ, такъ какъ можно одинаково успѣшно остановиться на стафило-, пневмо-, стрепто- или гонококкахъ.

Если мы остановимся именно на стрептококкахъ, то это исклю-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 1.

чительно вслѣдствіе того, что естественный иммунитетъ противъ нихъ особенно привлекъ вниманіе нѣкоторыхъ наблюдателей. Другое преимущество стрептококка заключается въ томъ, что къ нему обнаруживаетъ высшую степень невосприимчивости такое удобное лабораторное животное, какъ морская свинка. Бордэ ¹⁾ сдѣлалъ въ моей лабораторіи изслѣдованіе на эту тему.

Онъ видѣлъ, что впрыскиваніе стрептококка въ брюшную полость вызываетъ въ ней сильный лейкоцитозъ, приводящій къ полному разрушенію микробовъ. Лейкоциты быстро поглощаютъ и уничтожаютъ большинство стрептококковъ; изъ нихъ остаются свободными только нѣкоторые одиночные, которые защищаются, выдѣляя вокругъ себя свѣтлый поясъ; но и они въ концѣ-концовъ становятся добычей жадныхъ фагоцитовъ.

Фагоцитозъ происходитъ и тогда, когда доза впрыснутыхъ микробовъ увеличена; но нѣкоторымъ стрептококкамъ удается при этомъ остаться свободными. Тогда развивается цѣлое новое поколѣніе, отличающееся толщиной своей предохранительной оболочки. Несмотря на сильный наплывъ лейкоцитовъ, послѣдніе больше не поглощаютъ микробовъ; это приводитъ къ ихъ обобщенію въ организмъ и къ смерти животнаго.

При извѣстныхъ и опредѣленныхъ условіяхъ естественный иммунитетъ можетъ быть, слѣдовательно, устраненъ. Бордэ пожелалъ узнать, прекращается ли при этомъ дѣятельность фагоцитовъ вслѣдствіе того, что движенія ихъ парализованы, или отъ какого-нибудь другаго болѣзненнаго состоянія? Для того, чтобы рѣшить это, онъ впрыскивалъ въ брюшную полость морскихъ свинокъ нѣкоторое количество культуры *Proteus vulgaris* въ тотъ моментъ, когда стрептококки начинали брать верхъ въ борьбѣ съ лейкоцитами. Черезъ короткое время палочки *Proteus vulgaris* становились добычей фагоцитовъ, которые въ то же время отказывались поглощать стрептококковъ (фиг. 36).



Фиг. 36. Брюшинной экссудатъ морской свинки съ свободными стрептококками и съ бациллами *Proteus*, поглощенными микрофагами.

Въ брюшной полости происходилъ родъ подбора микробовъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 177.

Протеусы исчезали вслѣдствіе фагоцитоза, въ то время какъ стрептококки благоденствовали въ экссудативной жидкости и размножались въ ней все больше и больше.

Опытъ этотъ легко удается и совершенно ясно показываетъ разницу между положительной чувствительностью лейкоцитовъ (къ протеусу) и отрицательной (къ стрептококку).

Присоединяясь къ общепринятому воззрѣнію, Бордэ считаетъ эту чувствительность химіотаксией, т. е. ощущеніемъ химическаго состава окружающей среды. Повидному, вещество, вызывающее химіотаксію лейкоцитовъ, не легко диффундируетъ и, слѣдовательно, не находится въ видѣ раствора въ плазмѣ брюшного экссудата. Иначе лейкоциты отстранялись бы не только отъ стрептококковъ, но и отъ маленькихъ палочекъ протеуса, омывтыхъ той же отталкивающей жидкостью.

Вещество, вызывающее отрицательную химіотаксію, скорѣе заключено въ сферѣ микроба, освобождается съ трудомъ и на незначительное разстояніе.

Маршанъ ¹⁾ возобновилъ эти изслѣдованія въ лабораторіи Дени, въ Лувенѣ. Онъ изучилъ естественную невосприимчивость къ стрептококку у морской свинки, у кролика и у собаки. Это привело и его къ тому заключенію, что фагоцитозъ есть главное орудіе защиты названныхъ животныхъ противъ одного изъ самыхъ опасныхъ патогенныхъ микробовъ. Изъ одной стрептококковой колоніи Маршанъ добылъ двѣ различныя разновидности; одна изъ нихъ очень вирулентна для кролика; противъ другой же онъ обнаруживаетъ чрезвычайно сильное естественное сопротивленіе. Иммуитетъ при этомъ зависитъ отъ дѣятельности фагоцитовъ, разрушающихъ микробы обыкновеннымъ способомъ. Маршанъ дѣлаетъ слѣдующій общій выводъ изъ своихъ наблюденій: „ослабленный стрептококкъ тотъ, который легко поѣдается фагоцитами“, а „очень вирулентный стрептококкъ тотъ, котораго лейкоциты отвергаютъ“. И онъ прибавляетъ, что „стрептококкъ вирулентенъ, потому что онъ не поглощенъ фагоцитами“ (I. с. стр. 270).

До сихъ поръ, слѣдовательно, мнѣнія Маршана и Борде сходны; но они расходятся, начиная съ объясненія причины различной дѣятельности лейкоцитовъ. Маршанъ отказывается примѣнить къ этому случаю теорію химіотаксиса. Онъ предполагаетъ, что „фагоцитозъ зависитъ отъ какого-то физическаго свойства

¹⁾ Archives de médecine expériment. 1898, т. X, стр. 253.

микроба и, слѣдовательно, связанъ съ осезательной способностью лейкоцитовъ“ (стр. 292). Однако опыты, на основаніи которыхъ онъ дѣлаетъ этотъ выводъ, нельзя признать вполне доказательными. Такъ напримѣръ, онъ наблюдалъ, что ослабленные стрептококки, перенесенные въ жидкость вирулентной культуры, точно такъ же поѣдаются фагоцитами, какъ если ихъ однихъ впрыснуть животному. Слѣдовательно, по его мнѣнію, жидкость вирулентной стрептококковой культуры не содержитъ растворимаго вещества, способнаго вызывать отрицательную химіотаксію лейкоцитовъ. Но, доказано ли, что вещество это неизбѣжно должно переходить въ фильтратъ ядовитой культуры? Если оно, какъ мы предполагаемъ, тѣсно связано со слизистымъ поясомъ микроба, то легко можетъ остаться на немъ и не перейти сквозь фильтръ въ сколько нибудь замѣтномъ количествѣ. Хотя вопросъ этотъ рѣшенъ и не окончательно, но все вѣроятіа на сторонѣ химіотаксической теоріи.

Маршанъ также изслѣдовалъ, нельзя ли объяснить иммунитетъ къ ослабленному стрептококку бактерицидной способностью жидкостей невоспримчивыхъ животныхъ. Онъ получалъ точные и постоянные результаты.

Кровяная сыворотка животныхъ этихъ никогда не обнаруживала никакого бактерициднаго свойства противъ стрептококка. Какъ ослабленная, такъ и вирулентная разновидности отлично развивались въ серумѣ кролика, собаки и морской свинки.

Еще недавно Валгрень ¹⁾ возобновилъ изученіе иммунитета кролика къ стрептококку. Въ своихъ выводахъ онъ вообще согласенъ съ его предшественниками. Какъ и они, онъ видѣлъ, что, если впрыснутый микробъ не очень вирулентенъ, то фагоцитозъ наступаетъ вскорѣ послѣ прививки въ брюшную полость и длится все время, пока есть свободные стрептококки. Наоборотъ, въ случаяхъ, когда разновидность микроба ядовитѣе, то происходитъ временный фагоцитозъ только въ началѣ зараженія; но стрептококки приспособляются въ борьбѣ съ лейкоцитами и отталкиваютъ ихъ на разстояніе.

Размноженіе микробовъ продолжается безпрепятственно и вскорѣ животное погибаетъ отъ обобщенной инфекціи.

Валгрень думаетъ, что продукты разрушенныхъ лейкоцитовъ могутъ иногда играть извѣстную роль въ защитѣ организма противъ стрептококка.

¹⁾ Ziegler's Beiträge zur patholog. Anatomie, 1899, т. XXV, стр. 206.

Такъ какъ механизмъ иммунитета по отношенію къ тремъ главнымъ бактеріальнымъ группамъ: бацилламъ, спироцетамъ (вмѣстѣ съ вибрионами) и кокками представляетъ очень большую аналогію, то можетъ казаться излишнимъ продолжать разборъ этого явленія.

И однако нашъ обзоръ не былъ бы полнымъ, если бы мы не упомянули объ естественномъ иммунитѣ животнаго организма противъ микроровъ, отличающихся особенной ядовитостью. Въ этой группѣ первое мѣсто безспорно занимаетъ бацилла столбняка.

Должно казаться очень страннымъ, что такія чувствительныя къ тетанусу животныя, какъ морская свинка и кроликъ, въ то же время имѣютъ естественную невосприимчивость къ тетанической палочкѣ. И однако этотъ столь парадоксальный фактъ былъ установленъ неоспоримымъ образомъ Вальяромъ и его сотрудниками Вэнсаномъ и Ружэ¹⁾. Если одному изъ упомянутыхъ животныхъ привить небольшое количество тетанической культуры, то у него вскорѣ разовьется столбнякъ.

Послѣ инкубационнаго періода извѣстные мускулы сокращаются и столбнякъ изъ мѣстнаго переходитъ въ общій и ведетъ къ смертельному исходу. Но, если впрыснуть гораздо большее количество бациллъ, предварительно устранивъ тетаническій токсинъ, выдѣленный въ культурную жидкость, то животныя выдерживаютъ прививку безъ всякихъ признаковъ столбняка. Этотъ неоднократно повторенный опытъ всегда приводитъ къ тому же результату.

Онъ вполне доказываетъ, что тетаническая палочка, лишенная содѣйствія своего токсина, встрѣчаетъ чрезвычайно дѣйствительный отпоръ въ столь чувствительномъ къ нему организмѣ. Въ чемъ же состоитъ этотъ отпоръ? Предполагали, что въ болѣзни, представляющей такой рѣзкій характеръ отравленія, какъ тетанусъ, защита организма несколько не зависитъ отъ дѣятельности фагоцитовъ.

Поэтому Вальяръ и Вэнсанъ были совершенно готовы не приписывать имъ никакой роли въ вышеупомянутомъ примѣрѣ естественнаго иммунитета.

Несмотря на это, подробный разборъ фактовъ привелъ ихъ къ совершенно обратному выводу. Морскія свинки и кролики, привитые большимъ количествомъ тетаническихъ споръ и палоч-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 1. 1892, т. VI, стр. 385. 1893, т. VII, стр. 755.

чекъ, не заражаются столбнякомъ, только благодаря усиленной дѣятельности фагоцитовъ. За прививкой вскорѣ слѣдуетъ очень значительный наплывъ лейкоцитовъ, переполняющихся спорами и палочками безъ малѣйшаго вреда для себя. Будучи поѣденными, микробы становятся безвредными.

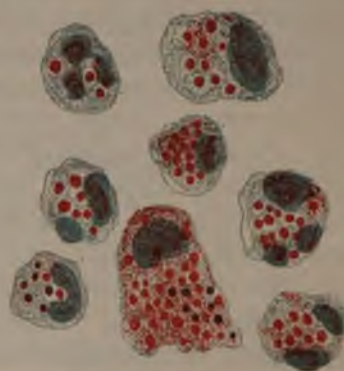
Спору не прорастаютъ внутри фагоцитовъ, но, наоборотъ, претерпѣваютъ въ нихъ сильныя поврежденія и, черезъ болѣе или менѣе продолжительное время, вполне исчезаютъ.

Когда наоборотъ, тетаническія споры и палочки привиты вмѣстѣ со своимъ предсуществовавшимъ токсиномъ, то послѣдній вызываетъ отрицательную химіотаксію въ лейкоцитахъ. Они отстраняются отъ микробовъ и даютъ имъ возможность размножиться и выдѣлять новыя количества яда.

Естественный иммунитетъ организма противъ тетанической палочки устраняется всякій разъ, когда что-нибудь мѣшаетъ фагоцитарной защитѣ.

При естественныхъ условіяхъ всего чаще помогаютъ тетанической инфекціи содѣйствующіе микробы. Они отвлекаютъ лейкоцитовъ отъ достаточно быстрого поглощенія споръ, которое бы помѣшало послѣднимъ прорасти. Этотъ основной результатъ, установленный Вальярѣмъ и Вэнсаномъ, часто оспаривался недостаточными опытами (Санчесъ-Толедо, Клипштейномъ, Ронкалли); но впоследствии онъ былъ вполне подтвержденъ. Приводимъ случаи когда тетаническія споры, избавленныя отъ токсина, тѣмъ не менѣе вызвали даже смертельный столбнякъ. Послѣдній всегда развивался когда прививали маленькую частицу тетанической агарной культуры, предварительно нагрѣтой до 85°, чтобы разрушить токсинъ ея.

Вальяръ и Ружэ доказали, что при этихъ условіяхъ лейкоциты проникаютъ только въ поверхностный слой агара; споры же прорастаютъ и бациллы размножаются въ его глубокихъ слояхъ. Можно точно также вызвать у животныхъ смертельный столбнякъ, прививая имъ споры, избавленныя отъ токсина нагрѣваніемъ, но смѣшанныя со стерилизованною землею. Частицы послѣдней



Фиг. 37. Лейкоциты кролика, наполненные тетаническими спорами.

защищаютъ споры отъ нападенія фагоцитовъ и даютъ имъ возможность прорасти и отравить организмъ. Такое же дѣйствіе производитъ молочная кислота, разрушая и ослабляя фагоциты.

Вторичные микробы, безобидные сами по себѣ, также мѣшаютъ фагоцитозу, способствуя этимъ самымъ интоксикаціи.

Приведенные факты служатъ общимъ правиломъ для нѣсколькихъ видовъ патогенныхъ, анаэробныхъ бактерій. Такъ Бэссонъ ¹⁾ показалъ, что септическій микробъ не въ состояніи самъ по себѣ вызвать септицемію и требуетъ для этого содѣйствія другихъ микробовъ. Леклэншъ и Валлэ ²⁾ распространили этотъ законъ относительно бацилла симптоматическаго карбункула (*Bacillus Chauvaei*), столь важнаго, вслѣдствіе вызываемой имъ эпизоотіи рогатаго скота. Споры этого микроба, нагрѣтыя до 80—85°, теряютъ свой преуспѣвающій токсинъ и становятся неспособными вызвать инфекцію. Здѣсь также споры вскорѣ послѣ прививки стаповятся добычей фагоцитовъ, задерживающихъ ихъ, мѣшающихъ имъ прорасти и обнаружить свое патогенное дѣйствіе. Но, если къ этимъ нагрѣтымъ спорамъ прибавить извѣстное количество токсина, то онѣ прорастаютъ въ тканяхъ и вызываютъ типическое заболѣваніе. Если смѣшать нагрѣтыя споры съ стерилизованнымъ пескомъ и если чистымъ образомъ привить ихъ вмѣстѣ морскимъ свинкамъ, то онѣ почти всегда заражаются смертельнымъ симптоматическимъ карбункуломъ. Споры поверхностныхъ частей песочныхъ комковъ легко поѣдаются фагоцитами; но тѣ, которыя заключены внутри комковъ — на время защищены ими отъ этихъ клѣтокъ и могутъ поэтому прорасти какъ только жидкость организма смочитъ ихъ.

Если песокъ со спорами заключить въ бумажный мѣшечекъ, то онѣ еще болѣе защищены отъ фагоцитовъ; это позволяетъ почти всѣмъ спорамъ прорасти и всегда вызываетъ смертельную инфекцію. Леклэншъ и Валлэ заключаютъ изъ своихъ опытовъ, что „достаточно механически защитить споры, чтобы получить инфекцію. При этомъ невозможно сослаться на измѣненіе вирулентности, какъ тогда, когда къ вирусу присоединяютъ химическое вещество. Исключительная роль фагоцитоза въ защитѣ совершенно явственна“ (стр. 221).

Исторія этихъ трехъ анаэробныхъ микробовъ вполне доказываетъ, что естественный иммунитетъ противъ нихъ не зависитъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1895, т. IX, стр. 179.

²⁾ Ibid., 1900, т. XIV, стр. 202.

ни отъ бактерициднаго свойства жидкостей, ни отъ какого-нибудь антитоксическаго свойства ихъ, ни отъ неспособности микроба выдѣлять свой токсинъ въ жидкости невоспримчиваго организма. Причина этого иммунитета сводится исключительно къ фагоцитарной реакціи, мѣшающей микробамъ произвести свои яды.

Все сказанное относительно естественнаго иммунитета позвоночныхъ касается сопротивленія ихъ противъ бактерій. Но, быть можетъ, невоспримчивость къ микробамъ другихъ группъ зависитъ отъ иныхъ причинъ, съ которыми мы еще недостаточно ознакомили читателя? Между низшими растеніями, существуютъ еще бластомицеты (торулы и дрожди), способныя вызывать инфекціи, какъ мы это видѣли на примѣрѣ болѣзни дафній.

И дѣйствительно, нѣкоторые наблюдатели пришли къ заключенію, что различные бластомицеты, введенные въ невоспримчивый организмъ, уже черезъ нѣсколько часовъ вполне разрушаются въ немъ, безъ всякаго содѣйствія фагоцитоза.

Такъ Іона ¹⁾ объясняетъ исчезновеніе дрождей, впрыснутыхъ въ вены или въ брюшную полость кроликовъ, — исключительно вліяніемъ бактерицидной способности кровяной жидкости.

Жилкинъ ²⁾ присоединяется къ этому воззрѣнію. Онъ впрыскивалъ кролику пивныя дрожди (*Sacharomyces cerevisiae*) и видѣлъ, что онѣ вскорѣ исчезаютъ. По мнѣнію этого наблюдателя, „разрушеніе дрождей происходитъ при помощи плазматическихъ соковъ“ и „зависитъ отъ специфическаго свойства жидкостей организма, природа которыхъ по существу совершенно неизвѣстна“. Фагоцитозъ не играетъ никакой роли въ этомъ явленіи. Спѣшу добавить, что уже до появленія двухъ, приведенныхъ работъ на ту же тему появилась статья Шаттенфро ³⁾.

Этотъ изслѣдователь, дѣлавшій свои опыты въ лабораторіи Бухнера, въ Мюнхенѣ, очень хорошо видѣлъ и описалъ разрушеніе впрыснутыхъ дрождей фагоцитами. Его опыты относительно бактерицидной способности крови и жидкостей, наоборотъ, дали отрицательный результатъ. Это свидѣтельство имѣетъ тѣмъ большее значеніе, что исходитъ изъ школы, признающей бактерицидное свойство крови — главнѣйшимъ орудіемъ защиты организма. Факты, описанные Шаттенфро, совершенно точны и были

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1897, т. XXI, стр. 147.

²⁾ Archives de médecine expérimentale, 1897, т. IX, стр. 881.

³⁾ Archiv für Hygiene, 1896, т. XXVI, стр. 234.

подтверждены Скшипваномъ¹⁾ въ моей лабораторіи. Постѣдніи не ограничили въпрыскиваніемъ обыкновенныхъ дрождей (розовыя дрожди, *Sacharomyces Pastorianus*), но также прививать морскимъ свинкамъ патогенныя дрожди, изолированныя Кюртисомъ²⁾, изъ миксоматозной опухоли человѣка. Морская свинка невосприимчива къ маленькимъ дозамъ этихъ дрождей, но большія — убиваютъ ее. Скшипванъ убѣдился въ томъ, что поглощеніе непатогенныхъ дрождей производится съ большою быстротою. Такъ, *Sacharomyces Pastorianum* въ брюшной полости свинки фагоцитируется уже черезъ два часа, почти исключительно микрофагами. Нѣсколько часовъ (3 — 4) послѣ въпрыскиванія послѣвъ брюшнаго эксудата не дасть больше культуръ.

Патогенныя дрожди Кюртиса, наоборотъ, гораздо больше сопротивляются дѣйствию фагоцитовъ. Послѣ періода фаголиза въ брюшной полости, вновь прибывшіе многочисленныя лейкоциты начинаютъ захватывать дрождевыя клѣтки. Большею частью по нѣскольку макрофаговъ соединяются вокругъ одного дрождевого шарика, принимая такимъ образомъ очень характерный видъ, какъ бы розана. Иногда макрофаги эти сливаются между собою, образуя гигантскую клѣтку, въ центрѣ которой находится дрождевая клѣтка. Послѣдняя защищается противъ фагоцитоза выдѣленіемъ толстой оболочки. Борьба между этими двумя живыми элементами довольно продолжительна. Черезъ 24 — 48 часовъ послѣ въпрыскиванія, всѣ дрожди окружены фагоцитами, между которыми микрофаги встрѣчаются только въ видѣ исключенія. Но паразиты остаются живыми еще отъ 4 до 6 дней послѣ въпрыскиванія ихъ въ брюшную полость: это доказывается прорастаніемъ культуръ, послѣянныхъ изъ эксудата. Дрожди, слѣдовательно, были окружены фагоцитами, будучи еще вполне живыми. Скшипвану, подобно Шаттенфро, не удалось обнаружить какой бы то ни было микробцидной способности жидкостей по отношенію къ этимъ бластомицетамъ.

И такъ, несомнѣнно, что сопротивляемость организма противъ дрождей слѣдуетъ тѣмъ же правиламъ, какъ и защита его противъ бактерій.

Микробы животнаго происхожденія гораздо рѣже въ заразныхъ болѣзняхъ, чѣмъ микроскопическія растенія. Невозможность культивировать ихъ въ организмѣ еще болѣе затрудняетъ изслѣдо-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 770.

²⁾ Ibid., 1896, т. X, стр. 448.

ваніе. Тѣмъ не менѣе существуютъ факты, указывающіе на средства, которыми защищается невоспримчивый организмъ противъ нѣкоторыхъ паразитическихъ простѣйшихъ. Между послѣдними одну изъ главныхъ ролей играютъ трипанозомы. Одинъ изъ видовъ этого рода (T. Lewisi) производитъ заразную болѣзнь крысъ и особенно пасюка (*Mus decumanus*)!

Кровь этихъ грызуновъ часто содержитъ очень большое количество жгутиковыхъ паразитовъ, которые хорошо сохраняются въ серумѣ, приготовленномъ изъ крови заболѣвшихъ животныхъ. Лаверанъ и Мениль ¹⁾ впрыскивали дефибрированную кровь, содержащую многочисленныя трипанозомы, въ брюшную полость морскихъ свинокъ, обладающихъ естественнымъ иммунитетомъ противъ этихъ паразитовъ. Послѣдніе сохраняются живыми въ теченіе нѣсколькихъ дней, а затѣмъ вполне исчезаютъ.

При этомъ организмъ избавляется отъ трипанозомъ, благодаря тому, что фагоциты брюшного эксудата также поглощаютъ ихъ. Лаверанъ и Мениль, изслѣдуя висячія капли изъ перитонеального эксудата своихъ морскихъ свинокъ, наблюдали поѣданіе трипанозомъ лейкоцитами. Жизненность паразитовъ обнаруживалась быстротой ихъ движеній. Съ той минуты, какъ они были захвачены макрофагами, исчезновеніе ихъ наступало необыкновенно скоро.

Въ этой главѣ мы пытались представить читателю цѣлый рядъ явленій, наблюдаемыхъ при естественномъ иммунитѣ животныхъ. Мы рассмотрѣли сопротивленіе организма противъ главнѣйшихъ бактеріальныхъ группъ: мы остановились на такихъ, которыя наиболѣе способны приспособляться къ различнымъ средамъ и на другихъ, которыя, наоборотъ, представляютъ примѣръ наиболѣе чувствительныхъ и требовательныхъ микробовъ.

Мы рассмотрѣли иммунитетъ по отношенію къ бластомицетамъ и паразитическимъ низшимъ животнымъ. Всюду, у низшихъ животныхъ, какъ и у всѣхъ классовъ позвоночныхъ, мы всегда наблюдали то общее явленіе, что главнѣйшимъ и постояннымъ факторомъ естественнаго иммунитета является — сопротивленіе фагоцитовъ.

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1901, т. XV, сентябрь.

Глава VII.

Механизмъ естественнаго иммунитета противъ микробовъ.

Разрушеніе микробовъ при естественномъ иммунитѣ есть резорбированіе. — Роль воспаленія при естественномъ иммунитѣ. — Существенное значеніе микрофаговъ въ иммунитетѣ противъ микробовъ. — Химіотаксія лейкоцитовъ и поглощеніе микробовъ. — Фагоциты способны поглощать живыхъ и вирулентныхъ микробовъ. — Перевариваніе микробовъ внутри фагоцитовъ совершается чаще всего въ слабо-кислой средѣ. — Бактерицидныя свойства серумовъ. — Фагоцитарное происхожденіе бактерициднаго вещества. — Теорія выдѣленія бактерициднаго вещества лейкоцитами. — Сравненіе бактерицидныхъ свойствъ серумовъ и кровяныхъ плазмъ. — Бактерицидное вещество серума не должно быть рассматриваемо какъ продуктъ выдѣленія лейкоцитовъ; оно остается внутри фагоцитовъ, пока послѣдніе невредимы. — Цитазы. — Два вида цитазовъ: макро- и микроцитазы. — Цитазы суть эндо-энзимы, приближающіеся къ трипсинамъ. — Измѣненіе способности окрашиванія и формы микробовъ внутри фагоцитовъ. — Отсутствие и рѣдкость фиксаторовъ въ серумѣ естественныхъ животныхъ. — Агглютинація не играетъ никакой существенной роли въ механизмѣ естественной невосприимчивости. — Отсутствие антитоксическихъ свойствъ въ жидкостяхъ органама при естественномъ иммунитѣ. — Фагоциты уничтожаютъ микробовъ, при чемъ до поглощенія послѣднихъ токсины ихъ не нейтрализованы.

Факты, изложенные въ предыдущей главѣ, даютъ намъ полное право заключить, что разрушеніе микробовъ сводится къ ихъ резорбированію фагоцитами.

Итакъ, мы возвращаемся къ уже изученному вопросу, относительно котораго мы пытались установить нѣсколько основныхъ правилъ.

Введемъ ли мы въ животный организмъ чуждую кровь, съмянные тѣла его же или иного вида, или какія бы то ни было другія клѣтки — прежде всего наступаетъ ограниченное воспаленіе

съ выхожденіемъ большого количества бѣлыхъ шариковъ, подобно тому какъ мы видѣли при проникновеніи микробовъ въ ткани или полости невосприимчивыхъ животныхъ.

Вмѣсто асептического воспаленія, наблюдаемаго при резорбированіи клѣтокъ, при антимикробной невосприимчивости, на мѣстѣ проникновенія микробовъ, происходитъ септическое воспаленіе. Краснота и жаръ при этомъ слабы, жидкая часть эксудата незначительна, но воспаленіе это, главнымъ образомъ, характеризуется большимъ количествомъ лейкоцитовъ, стекающихся къ угрожаемой области.

Это постоянство воспалительной реакціи при естественномъ иммунитѣ служитъ лучшимъ доказательствомъ того, что воспаленіе—полезно для организма, особенно при его борьбѣ противъ нашествія микробовъ.

Посвятивъ разработкѣ этого вопроса цѣлый томъ сравнительной патологій воспаленія, мы смѣло можемъ здѣсь не разсматривать его. Со времени напечатанія моей книги появилось большое количество статей о воспаленіи, но ни одна изъ нихъ не нарушила въ чемъ бы то ни было основныхъ положеній фагоцитарной теоріи процесса воспаленія. Въ настоящее время уже принято очень большимъ числомъ ученыхъ всѣхъ странъ, что явленіе это дѣйствительно составляетъ благодѣтельную реакцію организма. Поэтому бесполезно еще разъ настаивать на этомъ.

Хотя относительно внутренняго механизма воспаленія еще и остается нѣсколько недостаточно выясненныхъ пунктовъ, однако уже внѣ сомнѣнія, что чувствительность клѣточныхъ элементовъ, играющихъ роль при этомъ,—составляетъ одинъ изъ существенныхъ факторовъ. Нервные клѣтки, управляющія расширеніемъ сосудовъ; эндотеліальные клѣтки, пропускающія лейкоциты; сами лейкоциты, выходящіе изъ сосудовъ, чтобы направиться къ мѣсту проникновенія микробовъ—всѣ эти элементы должны, очевидно, особеннымъ образомъ воспринимать ощущенія.

При естественномъ иммунитѣ фагоциты обнаруживаютъ положительную химіотаксію и эта форма чувствительности составляетъ необходимое условіе для существованія иммунитета и для уничтоженія микробовъ.

Въ 8-й лекціи моей книги о воспаленіи, я изложилъ уже основные факты, на которыхъ зиждется теорія химіотаксіи лейкоцитовъ.

Въ теченіе этихъ послѣднихъ 10-ти лѣтъ было собрано большое количество данныхъ, подтверждающихъ результаты, полученные

Леберомъ, Массаромъ, Бордэ и многочисленными ихъ послѣдователями.

Въ то время, какъ при резорбированіи красныхъ шариковъ и животныхъ клѣтокъ вообще главную роль играютъ макрофаги, — въ естественномъ иммунитѣ противъ микробовъ, положительная химіотаксія обнаруживается макрофагами еще болѣе, чѣмъ макрофагами. Когда, при разсматриваніи воспалительнаго эксудата, въ немъ замѣчаютъ большое преобладаніе макрофаговъ, то это всегда указываетъ на вмѣшательство микробовъ. Даже въ тѣхъ случаяхъ, когда послѣдніе уничтожаются преимущественно макрофагами (какъ при сопротивленіи организма противъ туберкулезныхъ бациллъ), — въ началѣ все-таки наблюдается сильный наплывъ макрофаговъ. Чувствительность этихъ двухъ главныхъ категорій фагоцитовъ часто представляется очень различной. Читателю стоитъ вспомнить примѣръ спириллы, которыхъ поглощаютъ и уничтожаютъ исключительно макрофаги; они одни обнаруживаютъ въ этомъ случаѣ достаточную положительную химіотаксію у морской свинки.

Наоборотъ, во многихъ другихъ примѣрахъ естественной невосприимчивости роль макрофаговъ ступенчато выдвигается передъ дѣятельностью макрофаговъ.

Приблизившись къ микробамъ, подвижные фагоциты должны выполнить 2-й физиологическій актъ въ естественномъ иммунитѣ. Онъ состоитъ въ поглощеніи микробовъ. Иногда лейкоциты сразу пожираютъ цѣлыя скопленія ихъ и тогда очень быстро совершаютъ свою функцію. Въ другихъ же случаяхъ, особенно когда дѣло идетъ о подвижныхъ микробахъ, какъ спириллы Обермейера или Сахарова, — поглощеніе производится труднѣе и требуетъ особенныхъ условій. Такъ, чтобы захватить спириллу, макрофагъ морской свинки долженъ выдвигать очень длинные коническіе отростки. При поглощеніи микробовъ, никогда не наблюдается процесса, подобнаго тому, которымъ макрофаги захватываютъ красные шарики птицъ или другія животныя клѣтки.

Нѣкоторые наблюдатели высказали мысль, будто микробы сами проникаютъ внутрь клѣтокъ и что для этого фагоцитамъ вовсе не нужно захватывать ихъ помощью протоплазматическихъ отростковъ.

Несомнѣнно, что нѣкоторые микробы дѣйствительно проникаютъ внутрь клѣтокъ помимо всякаго фагоцитоза. Такой примѣръ представляютъ малярійный и ему подобные паразиты, проникающіе въ красныя кровяныя шарики.

Но здѣсь мы имѣемъ дѣло съ амeboидными организмами, вполне способными прободать оболочку краснаго шарика помощью своихъ псевдоподій. Бактеріи же никогда не обладаютъ амeboидными движеніями и потому лишены возможности проникнуть этимъ путемъ внутрь клѣтокъ. Существуетъ, однако, нѣсколько очень рѣдкихъ примѣровъ такого видѣренія. Такъ, Биццоццо¹⁾ описалъ спиралилы, встрѣчающіяся внутри эпителиальныхъ клѣтокъ желудка собаки. Но въ этомъ случаѣ онѣ проникаютъ внутрь вакуолей, открытыхъ на поверхности клѣтокъ, благодаря своей очень сильной подвижности. Вѣроятно при этомъ спиралилы, привлеченныя веществомъ, выделяемымъ эпителиальными клѣтками, приближаются къ нимъ и пользуются ихъ маленькими отверстіями, чтобы пройти въ выдѣлительныя вакуоли.

Вообще же живыя и даже очень подвижныя бактеріи не въ состояніи проникнуть внутрь клѣтокъ. Такъ, часто можно наблюдать, какъ спиралилы возвратнаго тифа или септицеміи гусей, по сосѣдству лейкоцитовъ, производятъ спиральныя движенія, направленныя къ поверхности этихъ клѣтокъ, но никогда не могутъ проникнуть въ нихъ. Наоборотъ, когда лейкоцитъ направляетъ свои отростки къ спиралиле, то поглощеніе происходитъ въ нѣсколько минутъ. Въ экссудатѣ или въ селезенкѣ животныхъ, умершихъ отъ сибирской язвы, часто видны большія количества бактеридій въ непосредственномъ сосѣдствѣ лейкоцитовъ или клѣтокъ селезеночной пульпы; но ни одинъ изъ этихъ микробовъ не находится внутри ихъ. Никогда также не наблюдали, чтобы бактеріи, обильно развивающіяся въ экссудатѣ внѣ организма, проникали бы внутрь мертвыхъ лейкоцитовъ, находящихся совершенно около нихъ. Наоборотъ, микробы растутъ возлѣ послѣднихъ, въ свободныхъ между ними промежуткахъ.

Алмкунстъ²⁾ недавно описалъ процессъ, посредствомъ котораго микробы могутъ проникать внутрь мертвыхъ лейкоцитовъ. Онъ беретъ бѣлые кровяные шарики млекопитающихъ, смѣшиваетъ ихъ съ бактеріями и все вмѣстѣ центрифугируетъ въ теченіе нѣкотораго времени.

Благодаря этому непродолжительному соприкосновенію, микробы заключаются внутри лейкоцитовъ. Алмкунстъ не относитъ этого явленія къ фагоцитозу въ строгомъ смыслѣ слова, т.-е. къ

¹⁾ Archiv für mikr. Anatomie, 1893, т. XLII, стр. 146.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, т. XXXI, стр. 507. См. критику Подвысоцкаго въ Русскомъ Архивѣ Патологій 1899, т. VIII, стр. 257.

поглощенію микробовъ активными движеніями лейкоцитовъ. Но въ его опытахъ также недостаточно доказано, что клѣтки дѣйствительно мертвы. Онъ думаетъ, что относительно низкая температура (ниже 15°) устраиваетъ возможность амебондныхъ движеній лейкоцитовъ теплокровныхъ животныхъ. Но это разсужденіе не соотвѣтствуетъ дѣйствительности. Несомнѣнно, что лейкоциты человѣка и теплокровныхъ животныхъ совершенно способны двигаться и поглощать постороннія тѣла при температурѣ ниже 15°. Мы много разъ могли убѣдиться въ точности этого факта. Во всякомъ случаѣ совокупность данныхъ, изъ которыхъ мы привели нѣсколько примѣровъ, не оставляетъ никакого сомнѣнія въ томъ, что поглощеніе микробовъ, лишненныхъ амебондныхъ протоплазматическихъ отростковъ, совершается посредствомъ живой протоплазмы лейкоцитовъ.

Чтобы разсѣять послѣднія колебанія читателя, стоитъ ему напомнить приведенный въ предыдущей главѣ опытъ Бордэ съ примѣромъ отношенія лейкоцитовъ брюшной полости свинки къ впрыснутымъ въ нея стрептококкамъ и протеусамъ. Лейкоциты брюшной полости предоставляютъ вирулентнымъ стрептококкамъ свободно размножаться, не поглощая ни одного изъ нихъ; наоборотъ, они очень быстро пожираютъ впрыснутыхъ позднѣе бациллъ протеуса, которые всѣ оказываются внутри этихъ лейкоцитовъ.

Прежде думали, что лейкоциты, наполненные микробами, являются для нихъ хорошей средой культуры и что, кромѣ того, они служатъ для перенесенія ихъ изъ одной части живого организма въ другую. Это мнѣніе часто высказывалось, но всегда бездоказательно. Въ настоящее время вполнѣ доказано, что оно ошибочно. За немногими исключеніями, микробы находятъ внутри фагоцитовъ очень неблагоприятную среду. Большею частью они погибаютъ въ нихъ; когда же дѣло касается очень стойкихъ микробовъ, какъ, напр., туберкулезной палочки у невоспримчивыхъ къ ней животныхъ или эндоспоръ нѣкоторыхъ бактерій—то, не будучи всегда уничтоженными, они поставлены въ невозможность расти и размножаться.

Позднѣе было высказано другое мнѣніе, а именно, что фагоциты могутъ поглощать только микробовъ, предварительно убитыхъ какимъ-то веществомъ, находящимся внѣ этихъ оборонительныхъ клѣтокъ.

Это мнѣніе такъ же ошибочно, какъ и вышеннеложенное. Фагоциты вполнѣ способны схватывать и пожирать совершенно живыхъ микробовъ. Стоитъ припомнить по этому поводу факты, приведен-

ные нами въ предыдущей главѣ относительно живыхъ бактеридіи, поглощенныхъ лейкоцитами различныхъ животныхъ; или же— исторію спирилль, сохранявшихъ свою подвижность до полного обволакиванія ихъ протоплазматическими отростками лейкоцитовъ морской свинки. Какъ было сказано въ той же главѣ, удалось убѣдиться въ поглощеніи внѣ организма живыхъ жгутиковыхъ инфузорій лейкоцитами невоспримчивыхъ животныхъ.

Кромѣ этихъ, уже достаточно многочисленныхъ фактовъ, можно было бы еще привести и другіе въ подтвержденіе того основного положенія, что фагоциты обладаютъ всѣми средствами для поглощенія живыхъ микробовъ. Уже въ своихъ первыхъ работахъ о фагоцитозѣ я приводилъ примѣръ у безпозвоночныхъ амебодныхъ клѣтокъ, содержащихъ подвижныя бактеріи ¹⁾, и примѣръ лейкоцитовъ лягушки, наполненныхъ подвижными бациллами искусственной септицеміи ²⁾. Съ тѣхъ поръ число подобныхъ примѣровъ значительно возрасло. Нѣтъ ничего легче, какъ наблюдать фагоцитированіе живыхъ бактерій *in vitro*. Для этого берутъ каплю лимфы у лягушки и прибавляютъ къ ней палочки синяго гноя. Вскорѣ затѣмъ можно присутствовать при борьбѣ лейкоцитовъ съ этими очень подвижными бактеріями и затѣмъ наблюдать внутри пищеварительныхъ вакуолей ихъ быстрыя и рѣзкія движенія.

Тотъ же результатъ можетъ быть достигнуть другимъ способомъ, который одновременно даетъ понятіе о вирулентности микробовъ, поглощенныхъ фагоцитами. Часто высказывалась мысль, что фагоциты захватываютъ только микробовъ, лишенныхъ вирулентности предварительнымъ дѣйствіемъ жидкостей организма. Въ виду этого старались открыть ослабляющее дѣйствіе послѣднихъ. Въ предыдущей главѣ было уже отвѣчено на это возраженіе. Мы привели случаи, въ которыхъ эксудатъ невоспримчивыхъ животныхъ, заключающій одни поглощенные фагоцитами микробы, въ то же время оказывался очень вирулентнымъ для чувствительныхъ животныхъ. Вопросъ этотъ разбирался по поводу сибирской язвы лягушки, относительно которой было сдѣлано нѣсколько работъ, давшихъ вполне опредѣленный результатъ. Бациллы, поглощенные лейкоцитами этого животнаго, очень долго сохраняютъ полную вирулентность. Эксудаты, содержащіе бактеридіи, большая часть которыхъ уже потеряла способность

¹⁾ Arbeiten des zool. Instituts zu Wien 1883, т. V, стр. 160.

²⁾ Biologisches Centralblatt, 1883, стр. 562.

нормально окрашиваться анилиновыми красками и которые находятся исключительно внутри фагоцитовъ, тѣмъ не менѣе вызываютъ смертельную сибирскую язву у чувствительныхъ животныхъ, какъ мышь и морская свинка. Мениль установилъ тотъ же фактъ относительно эксудата прѣсповодныхъ рыбъ, невоспримчивыхъ къ сибирской язвѣ. То же приложимо и къ эксудатамъ собакъ и куриць, привитыхъ сибиреязвенной палочкой.

Задолго до этихъ опытовъ съ сибирской язвой Пастеръ ¹⁾ нашелъ, что вирусъ куриной холеры (вызывающій у морской свинки легкое заболѣваніе съ образованіемъ нарывовъ) продолжительное время сохраняетъ свою ядовитость въ гноѣ. Когда онъ прививалъ кролику маленькія количества гноя морской свинки, образовавшагося на мѣстѣ прививки коккобацилла куриной холеры, то кроликъ умиралъ отъ быстрой и обобщенной инфекціи. Впослѣдствіи удалось убѣдиться, что микробы куриной холеры въ эксудатахъ морской свинки легко становятся добычей лейкоцитовъ.

Слѣдовательно, законъ, по которому фагоциты захватываютъ живыхъ микробовъ, сохранившихъ свою первоначальную вирулентность, касается вообще всѣхъ животныхъ, одаренныхъ естественнымъ иммунитетомъ.

Попавъ внутрь фагоцитовъ, микробы или окружаются прозрачною жидкостью, скопленной въ видѣ вакуолей, или находятся прямо въ протоплазмѣ. Въ обоихъ случаяхъ они подвергаются перевариванію, которое большею частью вполне растворяетъ ихъ. Однако не всегда бываетъ легко составить себѣ понятіе объ условіяхъ, въ которыхъ совершается это внутриклеточное пищевареніе.

Въ прежнія времена ²⁾ я употреблялъ слабый растворъ везувина для того, чтобы опредѣлить, въ какомъ состояніи находятся внутри лейкоцитовъ поглощенные ими микробы. Мнѣ удалось установить, что живыя бактеріи не окрашиваются этимъ растворомъ, въ то время какъ мертвыя принимаютъ болѣе или менѣе темно-коричневую окраску.

Благодаря этой реакціи, я могъ доказать, что, въ случаѣ иммунитета, поглощенные бактеріи убиты внутри фагоцитовъ.

Нейтрально-красная краска Эрлиха даетъ намъ еще другія, очень драгоценныя указанія. Краска эта, вполне безвредная для живыхъ элементовъ, въ то же время очень точно опредѣляетъ

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 1880, т. XC, стр. 952.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 325.

кислотность или щелочность ихъ. Плато¹⁾ въ Бреславлѣ сдѣлалъ многочисленныя изслѣдованія окраски микробовъ слабымъ растворомъ (1%) этого вещества. Онъ нашелъ, что свободные микробы остаются въ немъ живыми, вовсе не окрашиваясь имъ. Наоборотъ, тѣ же микробы, но поглощенные фагоцитами, окрашиваются внутри ихъ въ болѣе или менѣе рѣзкій красно-коричневатый цвѣтъ. Большинство этихъ окрашенныхъ микробовъ не обнаруживаютъ больше никакой жизнениности; но нѣкоторые изъ нихъ, несмотря на очень рѣзкую окраску, тѣмъ не менѣе несомнѣнно живы. Плато настаиваетъ на томъ, что для того, чтобы поглощенные микробы были окрашены, необходимо, чтобы фагоциты были живы, потому что, вскорѣ послѣ смерти этихъ клѣтокъ, наступаетъ обезцвѣчиваніе какъ микробовъ, такъ и внутриклѣточныхъ зеренъ. Когда къ экссудату, въ которомъ лейкоциты мертвы, прибавляютъ нейтрально красный растворъ, то ни живые, ни мертвые микробы не окрашиваются. Я самъ провѣрилъ точность этихъ фактовъ и Гиммель²⁾, выполнившій на эту тему подробную работу въ моей лабораторіи, подтвердилъ ихъ многочисленными примѣрами. Въ 3-й и 4-й главахъ этого сочиненія я уже привелъ доводы въ пользу того, что окраска поглощенныхъ микробовъ указываетъ на существованіе слабо-кислой реакціи внутри фагоцитовъ. Последняя обнаруживается то въ пищеварительныхъ вакуоляхъ, то на микробахъ, находящихся непосредственно въ протоплазмѣ (фиг. 38).

Когда фагоцитъ живъ, то кислотатый сокъ, наполняющій его вакуоли или пропитывающій поглощенные микробы, не смѣшивается съ всегда щелочной протоплазмой. Но смѣшеніе это легко наступаетъ вскорѣ послѣ смерти фагоцита, при чемъ щелочность протоплазмы совершенно достаточна для нейтрализованія и даже для подщелоченія слабокислыхъ соковъ. Это объясненіе совер-



Фиг. 38. Брюшинный макрофагъ морской свинки, поглотившій бациллы *Coli*. Прижизненная окраска нейтральной краской.

¹⁾ Archiv für mikros. Anatomie, 1900, т. LVI, стр. 868.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

шенно вяжется со всѣми данными, собранными до сихъ поръ относительно окрашиванія поглощенныхъ микробовъ нейтрально-краснымъ растворомъ.

Однако не всѣ фагоцитированные микробы окрашиваются вышеуказаннымъ способомъ. Туберкулезные бациллы, даже при естественномъ иммунитѣ, остаются внутри фагоцитовъ безцвѣтными, или же принимаютъ только очень блѣдный, соломенно-желтый цвѣтъ. Гиммель наблюдалъ это на палочкахъ птичьяго туберкулеза, поглощенныхъ лейкоцитами брюшной полости морской свинки, невосприимчивой къ этому микробу.

Можно было бы думать, что столь упорная оболочка туберкулезныхъ бациллъ, благодаря своему восковому слою, мѣшаетъ проникновенію кислаго сока лейкоцитовъ. Но нѣсколько другихъ видовъ бациллъ, точно такъ же выдерживающихъ обезцвѣчиваніе кислотами, — хотя и поглощены фагоцитами, однако, окрашиваются въ ярко-красный цвѣтъ отъ нейтрально-краснаго раствора. Таковы, напримѣръ, бациллы Мёллера и другіе, подобные имъ. Поэтому правдоподобнѣе, что въ вышеуказанномъ случаѣ настоящихъ туберкулезныхъ бациллъ — реакція въ лейкоцитахъ не кислая, а щелочная. Этотъ выводъ подтверждается примѣромъ гигантскихъ клѣтокъ *Meriones Schawii*, обнаруживающаго сильную естественную сопротивляемость къ бацилламъ челоуѣческаго туберкулеза ¹⁾. Последніе, поглощенные фагоцитами *Meriones*, выдѣляютъ многочисленныя концентрическія оболочки, которыя пропитываются известковыми фосфатами. Это приводитъ къ смерти бациллъ, и отъ нихъ остаются однѣ известковыя оболочки. Уже одно осажденіе известковыхъ солей вокругъ оболочекъ бациллъ указываетъ на щелочную реакцію среды. Дѣйствіе нѣкоторыхъ красящихъ веществъ вполне подтверждаетъ это. Такъ, гигантскія клѣтки окрашиваются въ темно-фіолетовый цвѣтъ сѣрно-конъюгированнымъ ализариномъ, что вполне указываетъ на очень явную щелочную реакцію.

И такъ, мы приходимъ къ тому общему выводу, что фагоцитарное пищевареніе большею частью совершается въ слабокислой средѣ, но можетъ однако же происходить и въ щелочной.

При настоящемъ положеніи нашихъ знаній невозможно точно опредѣлить природу кислоты, выдѣляемой фагоцитами. Коссель ²⁾ высказалъ предположеніе, что внутриклѣточное пищевареніе ми-

¹⁾ Мечниковъ. Лекціи сравнительной патологій воспаления.

²⁾ *Archiv für Physiologie*, 1893, стр. 164.

кровокъ производится нуклеиновой кислотой, выдѣляемой ядромъ клѣточки и скопляющейся въ вакуоляхъ фагоцитовъ. Въ пользу этого предположенія Коссель приводитъ тотъ фактъ, что нуклеиновая кислота явно бактерицидна и убиваетъ нѣкоторыхъ патогенныхъ микробовъ, при чемъ получается осадокъ, состоящій изъ бѣлка и нуклеиновой кислоты. Позднѣе Коссель указалъ на присутствіе въ организованныхъ элементахъ бѣлковыхъ веществъ, дающихъ щелочную реакцію, и также разрушающихъ бактеріи. Такъ, изъ сѣмянныхъ тѣлъ осетра онъ изолировалъ протаминъ— „sturin“, который даже въ слабомъ растворѣ обнаруживаетъ сильное бактерицидное дѣйствіе относительно тифозной палочки, стафилококка, и т. д. Возможно, что вещества эти играютъ роль во внутриклѣточномъ пищевареніи. Но, съ другой стороны, слѣдуетъ имѣть въ виду, что вполне установлено существованіе внутри фагоцитовъ, растворимаго фермента, убивающаго и переваривающаго микробы.

Мы уже видѣли, что при резорбированіи животныхъ клѣтокъ главную пищеварительную роль играетъ алексинъ, или цитазъ. Посмотримъ теперь, дѣйствуетъ-ли тотъ же ферментъ и при перевариваніи микробовъ.

Уже болѣе 15 лѣтъ какъ изучаютъ бактерицидное дѣйствіе крови и другихъ жидкостей организма.

Послѣ мало опредѣленныхъ результатовъ Траубе и Гшейдлена ¹⁾, Фодоръ ²⁾ указалъ на свойство дефибрированной крови кролика разрушать посѣянные въ ней палочки сибирской язвы.

Подъ руководствомъ Флюгге ³⁾, ученикъ его Нѣтталь ⁴⁾ выполнилъ цѣлую серію опытовъ относительно этой бактерицидной способности дефибрированной крови, глазной влаги и нѣкоторыхъ другихъ жидкостей организма. Подтвердивъ общій выводъ Фодора, Нѣтталь пошелъ дальше и установилъ, что бактерицидная способность жидкостей обязана веществу неопредѣленнаго характера, которое уничтожается при нагрѣваніи до 55° въ теченіе часа. Это открытіе было подтверждено очень большимъ числомъ другихъ изслѣдователей и скоро стало общепринятымъ фактомъ.

Уже и Флюгге считалъ возможнымъ основать теорію иммунитета на присутствіи бактерициднаго вещества жидкостей. Бу-

¹⁾ Jahresberichte der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Cultur, 1874.

²⁾ Deutsche Medicin. Wochenschrift, 1886, стр. 617; 1887, стр. 745.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene 1888, т. IV, стр. 208.

⁴⁾ Ibid., стр. 353.

шаръ¹⁾ и его школа приняли и развили эту мысль, ссылаясь главнымъ образомъ на микробицидное свойство кровяной сыворотки. Вскорѣ Бухнеръ²⁾ сталъ главнымъ сторонникомъ этой теоріи, которую онъ обогатилъ многочисленными изслѣдованіями, выполненными имъ самимъ и многими сотрудниками его мюнхенской школы. Онъ же предложилъ названіе „алексинъ“ (защитающее вещество) для обозначенія бактерициднаго вещества кровяной сыворотки и другихъ жидкостей организма, способныхъ убивать микробовъ.

Бухнеръ опредѣлилъ условія, при которыхъ алексинъ всего дѣятельнѣе какъ микробный ядъ и развилъ гуморальную теорію естественнаго иммунитета, по которой послѣдній сводился къ бактерицидной способности жидкостей.

Такъ какъ посылки этой теоріи часто находились въ противорѣчій съ дѣйствительностью, — какъ преимущественно показалъ это Любаршъ³⁾ во многихъ своихъ работахъ, то я⁴⁾ высказалъ предположеніе, что, быть можетъ, хоть часть бактерицидной способности зависитъ отъ веществъ, высвобождающихся изъ лейкоцитовъ при приготовленіи дефибринированной крови и серума. Эта гипотеза въ теченіе нѣсколькихъ лѣтъ оставалась незамѣченной: но позднѣе нѣсколько наблюдателей, независимо другъ отъ друга, пришли къ тому выводу, что алексинъ есть не что иное, какъ лейкоцитарный продуктъ.

Дени и Хаве⁵⁾ первые убѣдились въ томъ, что богатые бѣлыми кровяными шариками эксудаты обнаруживали большую бактерицидную способность, чѣмъ соотвѣтствующіе кровяные серумы. Вскорѣ затѣмъ Бухнеръ⁶⁾ сдѣлалъ то же наблюденіе, при сравненіи бактерицидной способности богатыхъ лейкоцитами эксудатовъ съ кровяной сывороткой тѣхъ же животныхъ.

Такъ какъ въ обѣихъ жидкостяхъ это свойство исчезало послѣ нагрѣванія до 55°, то Бухнеръ заключилъ, что бактерицидное вещество эксудатовъ — то же, что и алексинъ кровяной сыворотки. Нѣсколько другихъ наблюдателей, между которыми при-

¹⁾ Les microbes pathogènes. Paris, 1892.

²⁾ Archiv f. Hygiene. 1890. т. X; Centralblatt f. Bakteriologie. 1889, т. V. стр. 817; VI, 561; 1890, т. VIII, стр. 65.

³⁾ Centralblatt f. Bakteriologie 1889, т. VI. стр. 481; Zeitschrift f. klin. Medic. 1891, тт. XVIII и XIX.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 670.

⁵⁾ La cellule, 1894, т. X, стр. 1.

⁶⁾ Münchener Medicin. Wochenschrift 1894, стр. 717.

ведемъ Байля, Шаттенфро, Иакоба и Левита, получили болѣ или менѣе аналогичные результаты, хотя и добытые другими методами. Вслѣдствіе этого можно было думать нѣкоторое время, что лейкоцитарное происхождение алексина — всѣми признанный фактъ. Это еще больше подтвердилось тѣмъ, что Борде¹⁾ въ работѣ, выполненной въ моей лабораторіи, пришелъ къ тому же выводу на основаніи разнообразныхъ и очень доказательныхъ опытовъ.

А между тѣмъ поднялось нѣсколько авторитетныхъ голосовъ противъ этой точки зрѣнія.

Противъ лейкоцитарнаго происхожденія бактерицидныхъ веществъ кровяной сыворотки особенно возстала школа Пфейффера. Онъ самъ, Марксъ²⁾ и Мокстеръ³⁾ настаивали на томъ, что эксудативныя жидкости, богатая лейкоцитами — часто гораздо менѣе бактерицидны, чѣмъ кровяная сыворотка тѣхъ-же животныхъ.

Уже много лѣтъ тому назадъ, пораженный значительной разницей въ фагоцитарной функціи макро- и микрофаговъ, я предположилъ, что противорѣчіе результатовъ приведенныхъ наблюдателей, могли объясняться разницей природы лейкоцитовъ въ различныхъ эксудатахъ и крови, служащей для приготовления серумовъ. Я просилъ Женгу обратить вниманіе на этотъ существенный пунктъ и сравнить бактерицидную способность эксудатовъ богатыхъ микрофагами съ другими, заключающими, наоборотъ, много макрофаговъ, а также и съ кровяной сывороткой тѣхъ-же животныхъ.

Женгу⁴⁾ выполнили эти опыты съ необыкновенной точностью и основательностью. Я очень близко слѣдилъ за ними и вполне могу удостовѣрить ихъ точность. Для того, чтобы добыть эксудаты, очень богатые микрофагами, Женгу вирыскивалъ въ плевру собакамъ и кроликамъ — глутецъ-казеннъ по способу Бухнера. Обыкновенно, черезъ 24 часа, онъ могъ уже набрать большое количество жидкости съ множествомъ лейкоцитовъ, почти исключительно — микрофаговъ. Для того-же, чтобы получить макрофаговые эксудаты, Женгу вирыскивалъ въ полость плевры своихъ животныхъ промытые красные шарики морской свинки. Черезъ два дня онъ набиралъ изъ плевры очень слизистую жидкость.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 462.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene 1898, т. XXVII, стр. 272.

³⁾ Deutsche Medicin. Wochenschrift, 1899, № 42.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 68.

изъ организованныхъ элементовъ заключающую—одни макрофаги. Изолировавъ лейкоцитовъ посредствомъ центрифугаціи эксудата, Женгу промывалъ ихъ физиологической водой и затѣмъ прибавлялъ къ нимъ равный объемъ бульона. Смѣсь эта замораживалась по способу Бухнера и затѣмъ подвергалась 37°-й температурѣ. Убитые холодомъ лейкоциты тогда высвобождали свое бактерицидное вещество въ жидкость.

При этихъ условіяхъ бактерицидная способность экстракта макрофаговъ всегда оказывается сильнѣе, чѣмъ въ соотвѣтствующей кровяной сывороткѣ. Наибольшая разниця между ними наблюдалась у собаки, серумъ которой, какъ мы уже упоминали въ предыдущей главѣ, лишенъ бактерицидной способности по отношенію къ сибиреязвенному бациллу; наоборотъ, макрофаговый экстрактъ у собаки обнаруживаетъ эту способность въ значительной степени. Микрофагный экстрактъ у кроликовъ также оказался дѣятельнѣе кровяной сыворотки при разрушеніи сибиреязвенныхъ и тифозныхъ палочекъ, колибацилла и холернаго вибриона.

Результатъ всѣхъ этихъ опытовъ несомнѣненъ: макрофаги, взятые изъ асептического эксудата собаки и кролика, заключаютъ больше бактерицидныхъ веществъ, чѣмъ кровяная сыворотка тѣхъ-же животныхъ.

Также несомнѣнно, что бактерицидное вещество это — одно и то-же въ макрофагахъ и въ серумѣ; въ обоихъ случаяхъ оно разрушается нагреваніемъ до 55° и во всѣхъ другихъ отношеніяхъ оно вполне тождественно.

Опыты Женгу съ экстрактомъ макрофаговъ, наоборотъ, показали полное отсутствіе бактерицидной способности.

Надо тотчасъ прибавить, что фактъ этотъ вовсе не доказываетъ отсутствіе бактерициднаго фермента въ макрофагахъ.

Непосредственное наблюденіе явленій внутри этихъ клѣтокъ совершенно ясно показываетъ, что онѣ убиваютъ и перевариваютъ микробовъ. Процессъ этотъ совершается только гораздо медленнѣе, чѣмъ въ макрофагахъ, что, вѣроятно, зависитъ отъ того, что макрофаги заключаютъ меньшее количество бактерициднаго вещества. Понятно, въ виду этого, что вещество это вовсе, или только въ слабой степени переходитъ въ экстракты. Поэтому неудивительно, что при столь несовершенномъ способѣ приготовления экстрактовъ, большая часть ихъ бактерициднаго вещества окончательно остается въ клѣткахъ.

Вышеизложенные факты достаточно объясняютъ разногласія

между различными наблюдателями по поводу бактерицидной способности эксудатовъ. Когда послѣдніе богаты микрофагами, то бактерицидная способность очень сильна. Когда же, наоборотъ, эксудаты заключаютъ большое количество макрофаговъ, то она можетъ быть очень слабой или даже вполнѣ отсутствовать.

Только что приведенные опыты подтверждаютъ выводъ, что микрофаги являются источникомъ бактерициднаго вещества въ жидкостяхъ организма. Но здѣсь возникаетъ слѣдующій вопросъ: выдѣляютъ-ли микрофаги это вещество при жизни въ кровяную плазму, или-же оно освобождается въ нее только послѣ смерти лейкоцитовъ или послѣ ихъ поврежденія, вслѣдствіе различныхъ внѣшнихъ причинъ? Мы касаемся весьма спорной задачи, имѣющей очень большое значеніе въ вопросѣ иммунитета вообще.

Послѣ открытія бактерициднаго свойства серумовъ, нѣкоторые ученые стали искать источникъ самого бактерициднаго вещества. Ханкинъ ¹⁾ и вскорѣ за нимъ Кантакъ и Харди ²⁾ высказали мнѣніе, что вещество это есть продуктъ выдѣленія эозинофильныхъ лейкоцитовъ, представляющихъ родъ одноклѣточной подвижной железы.

Теорія эта въ настоящее время уже оставлена, какъ не имѣющая прочныхъ основъ и вполнѣ противорѣчащая установленнымъ фактамъ. Такъ, напримѣръ, различныя костистыя рыбы, не смотря на полное отсутствіе эозинофильной или неэидозинофильной зернистости, тѣмъ не менѣе способны, благодаря своимъ фагоцитамъ, разрушать множество патогенныхъ микробовъ (Мениль, l. c.).

Сходная теорія была высказана Бухнеромъ ³⁾. Но, по его мнѣнію, бактерицидное вещество выдѣляется не эозинофильными клѣтками, а лейкоцитами вообще. Направляясь къ мѣсту, угрожаемому микробами, клѣтки эти выдѣляютъ свои бактерицидные продукты, распространяющіеся въ плазмѣ эксудатовъ и крови.

Микробы претерпѣваютъ въ этихъ жидкостяхъ болѣе или менѣе полное разрушеніе или, по крайней мѣрѣ, серьезное поврежденіе, дѣлающее ихъ болѣе чувствительными къ нападенію фагоцитовъ. На международномъ гигиеническомъ конгрессѣ 1894 г., въ Будда-Пештѣ, Бухнеръ высказалъ слѣдующее положеніе: „лейкоциты выполняютъ существенную функцію въ естественной

¹⁾ Centralblatt f. Bakteriologie, 1892, т. XII, стр. 777, 809; 1893 — т. XIV, стр. 852.

²⁾ Proceedings of the Royal Soc. London, 1892, т. LII, стр. 267. — Philosophical Transactions, 1894, т. CLVIII стр. 279.

³⁾ Münchener medic. Wochenschrift, 1894. 1897.

защитѣ организма“... „при помощи, выделяемыхъ ими растворимыхъ веществъ“.

Позднѣе, его ученики, Гапъ¹⁾ и Шаттенфро²⁾, пытались подтвердить эту теорію точными опытами, но имъ не удалось достигнуть этого удовлетворительнымъ образомъ.

Недавно, другой ученикъ Бухнера, Лащенко³⁾ напечаталъ статью, въ которой онъ предполагаетъ, что нашелъ слѣдующій доказательный, по его мнѣнію, доводъ. Кровяная сыворотка, не обладающая сама по себѣ бактерицидной способностью, приобретаетъ ее черезъ нѣсколько минутъ, послѣ того какъ къ ней прибавить бѣлые кровяные шарики другого вида млекопитающихъ. Такъ, лейкоциты кролика, прибавленные къ серуму собаки, тотчасъ сообщаютъ ему бактерицидную способность, при чемъ большое количество клѣтокъ остается живыми и подвижными. Но, если къ серуму кролика прибавить лейкоциты его же вида, то бактерицидность этой жидкости не увеличивается.

Результатъ, добытый относительно серума собаки, можетъ быть полученъ и при смѣшеніи лейкоцитовъ кролика съ серумомъ лошади, свиньи или другихъ видовъ животныхъ. Лащенко выводитъ изъ этихъ фактовъ, что живые лейкоциты кролика, возбужденные серумомъ посторонняго вида, выделяютъ свое бактерицидное вещество. Такъ какъ аналогичное дѣйствіе наблюдается и при смѣшиваніи лейкоцитовъ кролика съ нагрѣтымъ до 60° серумомъ чуждыхъ видовъ, то Лащенко думаетъ, что этимъ устраняется возраженіе, будто бактерицидное вещество является результатомъ смерти или поврежденія бѣлыхъ шариковъ.

По его мнѣнію, это вредное для бѣлыхъ шариковъ вліяніе производится исключительно неустойчивымъ веществомъ, разрушаемымъ нагрѣваніемъ до 60°. Лащенко забываетъ, что лейкоциты вообще нѣжныя клѣтки, которыя могутъ быть повреждены даже жидкостями, не убивающими ихъ. А, какъ извѣстно, нагрѣтый до 60° серумъ сохраняетъ еще способность агглютинировать лейкоциты, что очевидно мѣшаетъ ихъ нормальному функционированію.

Въ работѣ, сдѣланной въ лабораторіи Бухнера, Тромс-

¹⁾ Archiv f. Hygiene, 1895, т. XXV, стр. 138; 1896, т. XXVIII, стр. 312. Berliner Klin. Wochenschrift, 1896, стр. 864.

²⁾ Archiv f. Hygiene, 1897, т. XXXI, стр. 1; 1899, т. XXXV, стр. 135; Münchener Medic. Wochenschrift, 1898, № 12, 30.

³⁾ Archiv für Hygiene, 1903, т. XXXVII, стр. 201.

дорфъ ¹⁾ пытался пополнить данныя Лащенко и подтвердить ихъ новыми, болѣе убѣдительными опытами. Но ему удалось только въ нѣкоторыхъ случаяхъ получить бактерицидный серумъ, прибавивъ лейкоциты кролика къ серуму другихъ животныхъ. Онъ говоритъ слѣдующее: „въ большомъ числѣ своихъ опытовъ мнѣ очень часто не удавалось добыть алексинны лейкоцитовъ у кролика по методу Лащенко“ (стр. 385). Съ другой стороны, Тромсдорфъ хотѣлъ доказать, что лейкоциты, смѣшанные съ чуждымъ серумомъ, дѣйствительно живы, и пришелъ къ слѣдующему результату: „въ большинствѣ случаевъ число живыхъ лейкоцитовъ, такъ же, какъ и въ свѣжихъ экссудатахъ послѣ дѣйствія на нихъ дѣятельнаго или недѣятельнаго (нагрѣтаго до 60°) серумовъ собаки, быка или лошади—колеблется между 60 и 80%“ (стр. 391).

Не смотря на это, Тромсдорфъ приходитъ къ тому выводу, что присутствіе алексина въ этихъ серумахъ, смѣшанныхъ съ лейкоцитами, должно „съ большой вѣроятностью“ зависѣть отъ выдѣленія его живыми лейкоцитами.

Намъ кажется гораздо вѣроятнѣе, что въ тѣхъ случаяхъ, когда алексинъ переходитъ въ серумы, это происходило благодаря распаденію мертвыхъ лейкоцитовъ, число которыхъ доходило до 40%, т. е. почти до половины общей ихъ суммы. Этотъ выводъ во всякомъ случаѣ гораздо лучше вяжется съ болѣе постоянными и опредѣленными результатами, полученными другими методами.

Не смотря на недостаточность доказательствъ въ пользу теоріи выдѣленія бактерицидныхъ веществъ лейкоцитами, она была очень благопріятно принята многими учеными. Такъ какъ она наталкивалась на тотъ общій фактъ, что въ невоспримчивомъ животномъ микробы остаются живыми въ плазмѣ и экссудатахъ и въ этомъ состояніи поглощаются фагоцитами, то было очень важно разрѣшить это основное противорѣчіе точными опытами. Часто пытались получить кровяную плазму и сравнить ея бактерицидную способность съ соотвѣтствующей способностью серума того же животнаго. Въ предыдущей главѣ было уже упомянуто о сдѣланной въ этомъ направленіи попыткѣ Савченко. До него, уже Ганъ ²⁾ пробовалъ приготовить плазму съ гистономъ прибавленнымъ въ кровь. Такъ какъ эта плазма оказалась совершенно такой-же бактерицидной какъ и кровяная сыворотка, то Ганъ вывелъ, что бакте-

¹⁾ Archiv für Hygiene, 1901, т. XL, стр. 382.

²⁾ Archiv für Hygiene, 1895, т. XXV, стр. 105 и Berliner klin. Wochenschrift, 1896, стр. 864.

рицидное вещество, выдѣленное живыми лейкоцитами, циркулируетъ въ живой крови. Во всѣхъ этихъ опытахъ было невозможно избѣгнуть извѣстныхъ источниковъ ошибки, и потому Женгу ¹⁾ предпринялъ въ моей лабораторіи новый рядъ исследований, стараясь добыть изъ крови жидкость, насколько возможно похожую на нормальную плазму.

Употребленный имъ методъ былъ подробно описанъ въ статьѣ, напечатанной имъ вмѣстѣ съ Бордэ о серумѣ, мѣшающемъ свертыванію ²⁾.

Кровь собиралась въ трубки, выстланныя парафиномъ, и тотчасъ центрифугировалась въ другихъ трубкахъ, стѣнки которыхъ также были покрыты слоемъ парафина. Приготовленная такимъ образомъ жидкость несомнѣнно ближе подходитъ къ циркулирующей плазмѣ, чѣмъ кровяной серумъ, полученный отъ свертыванія крови.

Тѣмъ не менѣе она далеко не тождественна съ настоящей, нормальной плазмой, такъ какъ, хотя и позже, но все-таки свертывается. Женгу сравнивалъ бактерицидное дѣйствіе кровяного серума и жидкости, аналогичной съ плазмой и декантированной послѣ поздняго свертыванія.

Онъ выполнилъ большое число опытовъ съ обѣими жидкостями, взятыми у собаки, кролика и крысъ и сдѣлалъ сравнительное изученіе ихъ бактерицидной способности относительно сибиреязвенныхъ, тифозныхъ и холерныхъ микробовъ. Я внимательно слѣдилъ за всѣми этими опытами и могу вполне подтвердить данныя, сообщенныя Женгу. Онъ нашелъ, что приближающаяся къ плазмѣ жидкость обладаетъ незначительной бактерицидной способностью, или вовсе не имѣетъ ея. Кровяная же сыворотка почти всегда въ значительной степени обнаруживаетъ эту способность.

Въ виду только что изложенныхъ результатовъ Женгу, становится невозможнымъ болѣе поддерживать теорію внѣклеточнаго выдѣленія бактерицидныхъ веществъ какъ лейкоцитами, такъ и какими-бы то ни было другими клетками. Бактерицидное вещество не циркулируетъ ни въ кровяной плазмѣ, ни въ экссудатахъ и этого достаточно для того, чтобы не смотрѣть на него, какъ на продуктъ выдѣленія. Появленіе его, какъ и фибринъ-фермента, въ кровяной сывороткѣ, зависитъ отъ разрушенія или болѣе или менѣе сильнаго поврежденія фагоцитовъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 232.

²⁾ Id., стр. 129.

Этотъ фактъ, на которомъ приходится настаивать, вполне противорѣчитъ мнѣнію, недавно высказанному Вассерманномъ ¹⁾. Въ работѣ, посвященной естественному иммунитету противъ микробовъ, ученый этотъ подвергаетъ своихъ животныхъ (морскихъ свинокъ) дѣйствию анти-цитазическаго серума (или анти-алексиннаго), приготовленіе котораго, изложенное въ 5-й главѣ этой книги, не представляетъ никакого затрудненія. Подъ вліяніемъ этого серума, морскія свинки, привитыя въ брюшную полость большой дозой тифознаго коккобацилла, умираютъ отъ этой инфекции. Наоборотъ, свидѣтели ихъ, привитые подобнымъ-же образомъ, но получившіе, кромѣ того, нагрѣтый до 60° серумъ нормальнаго кролика — выживаютъ. Вассерманнъ думаетъ, что первые кролики погибаютъ вслѣдствіе невозможности бороться противъ тифознаго бацилла помощью свободнаго цитаза, такъ какъ послѣдній нейтрализуется антицитазическимъ серумомъ. Приведенный Вассерманномъ фактъ вполне точенъ и былъ подтвержденъ въ моеѣ лабораторіи недавно выполненной работой Безрѣдки ²⁾. Тѣмъ не менѣе невозможно раздѣлять точки зрѣнія Вассерманна относительно роли антицитаза въ его опытѣ. Безрѣдка вполне доказалъ, что антицитазный серумъ дѣйствуетъ не только нейтрализуя бактерицидный ферментъ, но также и другими своими свойствами, а именно, мѣшая возбужденію фагоцитовъ.

Въ борьбѣ организма морской свинки противъ большой дозы тифознаго коккобацилла (въ опытахъ Вассерманна превосходящей въ 40 разъ смертельную дозу), свободный цитазъ играетъ такую незначительную роль, что даже выпрыскиваніе морской свинкѣ большаго количества (3 к. с.) серума новой свинки, заключающаго много цитаза, не мѣшаетъ ей умереть. Одна только кровяная сыворотка другого вида (кролика или быка) можетъ спасти морскую свинку отъ смертельнаго дѣйствія такого большаго количества тифозныхъ коккобациллъ.

Вассерманнъ былъ неправъ, думая, что его опытъ относится къ естественному иммунитету. Онъ совершенно входитъ въ разрядъ явленій приобрѣтенной невосприимчивости. Въ самомъ дѣлѣ, естественный иммунитетъ морской свинки обнаруживается только въ дозѣ, въ 40 разъ меньшей, чѣмъ употребленная Вассерманномъ. Такъ, свидѣтели, получавшіе такую-же большую

¹⁾ Deutsche medicinische Wochenschrift, 1901, № 1, стр. 4.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

дозу тифознаго коккобацилла, т. е. дозу, превосходящую въ 40 разъ предѣлы ихъ естественнаго иммунитета, предохранены отъ смерти впрыскиваніемъ большого количества нагрѣтой до 56° кровяной сыворотки новаго кролика. Серумъ послѣдняго, лишенный цитаза нагрѣваніемъ, сохранилъ другія свои свойства, благоприятныя для организма морской свинки, а именно онъ возбуждалъ ея фагоциты. Слѣдовательно, невоспримчивость свидѣтелей морскихъ свинокъ Вассерманна была несомнѣнно пріобрѣтенной, вслѣдствіе впрыскиванія въ ихъ организмъ возбуждающаго серума кролика. И такъ, разборъ работы этого ученаго долженъ быть отложенъ до разсмотрѣнія нами явленій невоспримчивости, пріобрѣтенной подъ вліяніемъ нормальныхъ серумовъ.

Слѣдовательно, мы продолжаемъ отстаивать то мнѣніе, что плазмы нормальнаго животнаго не заключаютъ цитаза и потому не могутъ играть бактерицидной роли при естественномъ иммунитѣ. Такая роль принадлежитъ цитазу, заключенному внутри фагоцитовъ.

Результатъ этотъ, впрочемъ, вполне согласуется со всею суммой фактовъ, касающихся разрушенія микробовъ въ организмъ. Зернистое превращеніе ослабленныхъ холерныхъ вибрионовъ, наблюдаемое иногда въ брюшной полости во время періода фаголиза и отсутствіе этого превращенія при условіяхъ, когда лейкоциты брюшной полости ограждены отъ поврежденія, вполне объяснимы.

Въ первомъ случаѣ префетферовское явленіе вызвано бактерициднымъ веществомъ, высвободившимся изъ лейкоцитовъ, поврежденныхъ посторонними веществами, впрыснутыми въ брюшную полость; во второмъ случаѣ — это явленіе не происходитъ, потому что лейкоциты не повреждены.

Отсутствіе зернистаго перерожденія въ передней камерѣ глаза и въ подкожной клетчаткѣ также очень легко объясняется: бактерицидное вещество, отсутствуя въ кровяной плазмѣ, не можетъ перейти въ глазной и кожный эскудаты ¹⁾.

¹⁾ Со времени первой работы Нѣтала (Nuttall), было обращено вниманіе на нѣкоторое бактерицидное дѣйствіе глазной влаги. Это должно быть принято въ соображеніе при изученіи вопроса фагоцитнаго происхожденія бактерициднаго вещества жидкостей. Если оно дѣйствительно происходитъ изъ фагоцитовъ, то не должно бы находиться въ прозрачной глазной влагѣ, не заключающей почти или вовсе лейкоцитовъ. Однако, иногда жидкость эта разрушаетъ извѣстное количество микробовъ. Это видимое противорѣчіе объясняется фактомъ, что бактерицидное дѣйствіе можетъ обнаруживаться различными жидкостями, какъ напр. физиологиче-

Итакъ, бактерицидное вещество дѣйствительно есть нѣчто, остающееся внутри неповрежденныхъ фагоцитовъ при жизни животнаго и высвобождающееся изъ нихъ при поврежденіи, будь это въ тѣлѣ самого животнаго, или же во взятой крови, внѣ организма. Мы знаемъ уже, что Бухнеръ обозначилъ это вещество алексиномъ. Намъ остается рассмотреть, не тотъ ли это самый цитазъ, который перевариваетъ организованные элементы во время ихъ резорбированія.

Съ первыхъ же своихъ изслѣдованій относительно способности нормальной кровяной сыворотки растворять красные кровяные шарики чуждаго вида, Бухнеръ¹⁾ высказался въ пользу тождественности гемолитичнаго и бактерициднаго вещества одного и того же серума. По его мнѣнію, въ обоихъ случаяхъ онъ имѣлъ дѣло съ однимъ и тѣмъ же бѣлковымъ веществомъ—съ „алексиномъ“. Въ своихъ позднѣйшихъ работахъ Бухнеръ старался подтвердить и развить это положеніе. Бордэ²⁾ въ нѣсколько

скою водой, питательнымъ бульономъ и т. д. Бактерицидная способность глазной влаги входитъ въ эту категорію. Она вообще гораздо слабѣе, чѣмъ въ серумахъ и эксудатахъ и не измѣняется при нагреваніи до 55°—56°. Иногда въ жидкостяхъ глазной влаги извѣстную роль играетъ также небольшое количество цитаза, т. е. настоящаго бактерициднаго вещества. Такимъ образомъ, нѣкоторыя жидкости глазной влаги свертываются и, при центрифугаціи, даютъ маленькій осадокъ лейкоцитовъ. Результаты эти были получены О. Мечниковой въ моей лабораторіи.

Не слѣдуетъ забывать, что даже при бактерицидномъ дѣйствіи кровяныхъ сыворотокъ отчасти оно зависитъ отъ измѣненія среды микробовъ и вытекающаго отсюда плазмоліза ихъ. Но нельзя свести къ этому всю бактерицидную способность серумовъ и эксудатовъ, какъ это думаютъ Баумгартенъ (*Arbeiten a. d. pathol.-anat. Institute in Tübingen*, 1899, т. III и *Berl. klin. Wochenschrift*, № 7 и 9) и его ученики Леттеръ и Валцъ, поддерживаемые Фишеромъ (*Zeitschrift f. Hygiene*, 1900, т. XXXV, стр. 1). Лингельсгеймъ (*Zeitschrift f. Hygiene*, XXXVII, стр. 131) недавно подробно разобралъ предположеніе, будто можно свести разрушеніе микробовъ въ серумахъ и эксудатахъ—къ осмотическому давленію. Онъ вполне основательно приходитъ къ тому выводу, что „въ настоящее время нельзя больше отвергать присутствія въ эксудатахъ или въ серумѣ бактерицидныхъ веществъ, дѣйствующихъ какъ растворимые ферменты (стр. 167)“.

Изучая этотъ вопросъ, не слѣдуетъ упускать изъ виду, что эти бактерицидныя вещества (алексинъ, Complément, или цитазъ) вызываютъ въ организмъ животнаго противо-вещества, о которыхъ мы говорили въ 5-ой главѣ.

¹⁾ *Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. Wiesbaden, 1892, стр. 373.*

²⁾ *Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 257;—1900, т. XV, стр. 212.*

пріемовъ приводилъ доводы въ пользу этого мнѣнія, противъ котораго высказались Эрлихъ и Моргенротъ ¹⁾. Послѣдніе думаютъ, что одинъ и тотъ же серумъ можетъ заключать нѣсколько алексиновъ или, по ихъ номенклатурѣ, дополнителей „Complément'овъ“. Одинъ и тотъ же серумъ можетъ даже заключать два дополнителя, изъ которыхъ одинъ разрушается нагрѣваніемъ до 55°, въ то время какъ другой выдерживаетъ эту температуру и вообще гораздо выносливѣе къ теплу. Въ одной изъ послѣднихъ статей, Эрлихъ и Моргенротъ особенно настаиваютъ на значеніи опыта, позволившаго имъ при помощи фильтраціи, отдѣльно обнаружить оба дополнителя нормальнаго серума козы; одинъ изъ нихъ дѣйствуетъ на красные шарики морской свинки, а другой на красные шарики кролика.

Максъ Нейссеръ ²⁾ принялъ это воззрѣніе на множественность алексиновъ. Согласно мнѣнію Эрлиха и Моргенрота, одинъ и тотъ же серумъ можетъ обладать нѣсколькими дополнителями, дѣйствующими на красные шарики различныхъ видовъ, и другими — дѣйствующими на микробовъ.

Въ пользу своего положенія Нейссеръ приводитъ слѣдующіе опыты относительно поглощенія дополнителей. Опыты эти доказываютъ, по его мнѣнію, множественность алексиновъ. Центрифугируя кроличій серумъ, къ которому предварительно прибавлено известное количество сибире-язвенныхъ бациллъ, онъ получилъ жидкость, не уничтожающую больше этого микроба, но по прежнему растворяющую красные шарики козы и барана. Нейссеръ выводитъ изъ этого, что нормальный серумъ кролика заключаетъ, по крайней мѣрѣ, два различныхъ дополнителя: одинъ для бациллъ, а другой для микробовъ.

Съ цѣлью объяснить это противорѣчіе между вышеизложенными результатами и своими прежними опытами, Бордэ ³⁾ принялъ новый рядъ изслѣдованій относительно поглощенія цитазовъ.

Онъ прежде всего установилъ, что нормальные красные шарики, погруженные въ нормальный гемолитическій серумъ, неспособны фиксировать весь цитазъ. Когда центрифугируютъ такой серумъ послѣ продолжительнаго соприкосновенія его съ красными шариками чуждаго вида, то полученная жидкость больше не раство-

¹⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1900, № 1 и 31.

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1900, № 49.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. XV, стр. 306.

ряетъ нормальные красные шарики. Но, когда, при помощи специфическаго фиксатора, вызываютъ чувствительность послѣднихъ, то множество ихъ растворяется. Необходимо допустить, что въ этомъ опытѣ мы имѣемъ дѣло съ однимъ только цитазомъ, такъ какъ и до, и послѣ центрифугированія прибавляли красные шарики одного и того же вида. Только въ первомъ случаѣ они были нормальны, а во второмъ — чувствительны, благодаря вліанію фиксатора.

Когда, послѣ перваго дѣйствія этого опыта, т. е. послѣ фиксации извѣстнаго количества цитаза красными шариками, центрифугируютъ смѣсь и затѣмъ прибавляютъ уже не красные шарики того же вида, ставшіе чувствительными, а нормальные красные шарики чуждаго вида, то послѣдніе растворяются и фиксируютъ еще нѣкоторое количество цитаза. Первый опытъ со ставшими чувствительными красными шариками показалъ, что не весь цитазъ былъ поглощенъ ими. Поэтому вполне понятно, что оставшаяся часть его дѣйствуетъ на нормальные кровяные шарики другого вида.

Но когда цитазъ фиксируютъ на ставшихъ чувствительными красныхъ шарикахъ, то поглощеніе становится полнымъ и прибавленіе другихъ красныхъ шариковъ не вызываетъ больше никакого растворенія. И такъ, съ помощью чувствительныхъ красныхъ шариковъ, легко удалить изъ серума весь цитазъ. Однако, когда къ такому серуму, лишенному всего своего гемолитическаго цитаза, прибавить бактеріи, то послѣднія не представляютъ никакихъ признаковъ разрушенія, между тѣмъ какъ прежде, т. е. до поглощенія цитаза ставшими чувствительными красными шариками, — тотъ же серумъ былъ очень бактерициднымъ.

Чтобы читатель могъ составить себѣ точное понятіе объ изложенныхъ явленіяхъ, возьмемъ наглядный примѣръ.

Нормальный серумъ крысы въ короткое время превращаетъ холерные вибрионы въ зернышки, а также деформируетъ и растворяетъ сибиреязвенныя палочки. Этотъ же серумъ растворяетъ красные шарики чуждаго вида. Сначала поставимъ такой нормальный серумъ въ соприкосновеніе съ красными шариками, въ которыхъ специфическимъ фиксаторомъ вызвана чувствительность. Послѣ растворенія большаго количества ихъ, прибавимъ къ серуму немного холерныхъ вибрионовъ или сибиреязвенныхъ бациллъ. Мы увидимъ, что въ этомъ серумѣ вибрионы больше не претерпѣваютъ зернистаго перерожденія, а бактеридіи — никакихъ измѣненій; онѣ нормально окрашиваются щелочными ани-

линовыми красками и не представляют ни измѣненія формы, ни растворенія своего содержимаго. Другими словами, серумъ этотъ, лишенный чувствительными красными шариками своего цитаза, больше не обнаруживаетъ бактерицидной способности.

Слѣдуетъ ли заключить изъ этого опыта и подобныхъ ему, что цитазь, фиксированный чувствительными организованными элементами (красными шариками или микробами)—всегда одинъ и тотъ же?

Нельзя ли предположить, что пропитанные специфическими фиксаторами, элементы эти становятся настолько жадными къ цитазамъ, что могутъ легко поглотить не одинъ только родъ цитаза, а нѣсколько разновидностей его?

Изложенные нами въ 4-й главѣ факты, касающіеся макроцитазовъ, указываютъ на то, что, по всей вѣроятности, существуетъ два вида цитазовъ, связанныхъ съ двумя крупными категоріями фагоцитовъ. Такъ, экстракты мезентеріальныхъ железъ, сальника и эксудатовъ, очень богатыхъ макрофагами, имѣютъ несомнѣнно гемолитическое дѣйствіе, и однако не бактерицидны. Наоборотъ, эксудаты, состоящіе главнымъ образомъ изъ микрофаговъ, не растворяютъ красные шарики, но зато вполне бактерицидны.

Тарасевичъ выполнилъ на эту тему многочисленные опыты въ своей лабораторіи и представилъ большое число данныхъ въ пользу теоріи двухъ родовъ фагоцитарныхъ цитазовъ. Онъ наблюдаетъ, что даже когда прибавляютъ специфическій фиксаторъ къ микрофагному экстракту (кролика), то и тогда ставшіе чувствительными красные шарики не растворяются. И такъ, дѣйствительно приходится допустить, что микроцитазь, столь дѣятельный по отношенію къ бактеріямъ, совершенно безсиленъ противъ животныхъ клѣтокъ.

Такъ какъ микрофаги, хотя рѣдко, но схватываютъ и перевариваютъ красные шарики, сѣмянные тѣла и другія клѣтки животнаго происхожденія, то приходится допустить, что и они заключаютъ небольшое количество макроцитаза или же, что микроцитазь черезъ продолжительное время можетъ растворить эти элементы. Съ другой стороны, микрофаги, несмотря на ихъ явное предпочтеніе животныхъ клѣтокъ, все же поглощаютъ и перевариваютъ нѣкоторыхъ бактерій. Это можетъ зависѣть отъ присутствія небольшого количества макроцитаза, или отъ свойства макроцитаза дѣйствовать и на микробы. Эти вопросы слишкомъ сложны, чтобы быть рѣшенными въ настоящее время.

Двойственность цитазовъ не противорѣчитъ вышесказан-

нымъ опытамъ Бордэ. Стоитъ только допустить, что организованные элементы, пропитавшись специфическимъ фиксаторомъ, становятся способными поглощать не только цитазъ, порваривающій ихъ, но также и такой, который не растворимъ, только фиксируется на нихъ. Это явленіе аналогично съ фиксацией фибриномъ диастазовъ, кромѣ трицепина и пепсина, или же съ фиксацией различныхъ растворимыхъ ферментовъ на шелковинкахъ.

Мы, слѣдовательно, допускаемъ, что фитоциты пропитаны или цитаза: макроцитаза, дѣйствующій на животныя клетки, и микроцитаза, переваривающій бактеріи.

Результаты этотъ были до известной степени подготовлены Шаттенфро¹⁾ и предвидены Нейссеромъ (ф. с.).

Мы уже знаемъ, что реакція внутри фитоцитовъ болѣею частью слабо или очень слабо кислая и только иногда явно щелочная. Съ другой стороны, хорошо известно, что цитазы въ серумахъ дѣйствуютъ въ щелочной средѣ. Следовательно, эти растворимые ферменты несомнѣнно могутъ переваривать при разнообразныхъ условияхъ. Гегелеръ²⁾ (Сельс. лабораторія Гейсера) изучалъ вліяніе кислотности и щелочности среды на бактерицидное дѣйствіе серума. Онъ пришелъ въ тою мысль, что раздѣленіе микробовъ можетъ происходить въ серумѣ, въ томъ случаѣ, когда въ немъ реакція кислая, слабо кислая и щелочная. Серумъ становится реак. кислымъ, когда микробы его дѣйствіе разрушаютъ.

Эта мысль имѣетъ значеніе для объясненія того, почему цитазы въ щелочной средѣ дѣйствуютъ на бактерии, тогда какъ въ кислой средѣ ихъ дѣйствіе разрушается. Это объясняетъ также, почему цитазы въ щелочной средѣ дѣйствуютъ на бактерии, тогда какъ въ кислой средѣ ихъ дѣйствіе разрушается.

Эта мысль имѣетъ значеніе для объясненія того, почему цитазы въ щелочной средѣ дѣйствуютъ на бактерии, тогда какъ въ кислой средѣ ихъ дѣйствіе разрушается. Это объясняетъ также, почему цитазы въ щелочной средѣ дѣйствуютъ на бактерии, тогда какъ въ кислой средѣ ихъ дѣйствіе разрушается.

¹⁾ Archiv für Protistenkunde, 1901, 1, 1.
²⁾ Archiv für Protistenkunde, 1901, 1, 1.
³⁾ Archiv für Protistenkunde, 1901, 1, 1.

ство съ фагоцитарными цитазами. Онъ, впрочемъ, отличается отъ послѣднихъ большой чувствительностью къ щелочамъ. Кутчеръ¹⁾, изучая самоперевариваніе дрожжей, установилъ аналогичные факты.

Итакъ, цитазы и эндотрипсинъ—такіе же эндоэнзимы, какъ и амбодіастазы, актинодіастазы, плазмазъ (фибринъ-ферментъ) и зимазъ Э. Бухнера. Всѣ они остаются внутри клѣтокъ, производящихъ ихъ, и не выдѣляются или не извергаются наружу, какъ сокразъ, или инвертинъ, производимый дрожжами или плѣсневыми грибами.

Наши настоящія знанія цитазовъ еще очень неполны, что не удивительно въ виду новизны вопроса.

Цитазы, находимые въ серумѣ одного и того же животнаго, какъ мы видѣли, одни и тѣ же: макроцитазъ, растворяющій красные шарики, тотъ же, что и растворяющій сѣмянные тѣла. Одинъ и тотъ же микроцитазъ перевариваетъ бактерии, спирриллы и кокки. Но въ серумахъ различныхъ видовъ животныхъ цитазы также различны. Такъ, цитазы въ серумѣ собаки — не тѣ же, что въ серумахъ кролика или лошади.

Въ то время какъ большинство цитазовъ очень чувствительны къ высокой температурѣ и разрушаются уже при 55—56°, нѣкоторые изъ нихъ, какъ микроцитазъ крысы, выдерживаютъ эту температуру и уничтожаются только при 65°. Они служатъ примѣрами устойчивыхъ къ нагреванію цитазовъ, подобно открытому Эрлихомъ и Моргенротомъ.

Еще очень трудно опредѣлить, существуютъ-ли внутри фагоцитовъ помимо цитазовъ, другіе эндоэнзимы, т. е. растворимые ферменты, не переходящіе въ серумы послѣ разрушенія фагоцитовъ и всегда остающіеся внутри ихъ. Наши настоящіе методы изслѣдованія не даютъ права ни на какое заключеніе. Мы знаемъ только, что перевариваніе организованныхъ элементовъ идетъ дальше внутри фагоцитовъ, чѣмъ въ серумѣ.

Такимъ образомъ, какъ мы видѣли въ 4-й главѣ, самые лучшіе спермотоксичные и гемолитичные серумы никогда не перевариваютъ ни сѣмянные тѣла, ни ядра красныхъ кровяныхъ шариковъ птицъ. И однако элементы эти вполне растворяются внутри фагоцитовъ. Зависитъ-ли эта разница отъ того, что въ серумахъ находится только слабая доля макроцитаза? Или отъ вреднаго дѣйствія щелочности серума на макроцитазъ, который

¹⁾ Sitzungsberichte d. Naturforsch. Gesellschaft in Marburg, 1900.

лучше дѣйствуетъ въ слабо кислыхъ средахъ? Или отъ присутствія въ фагоцитахъ другихъ, еще неизвѣстныхъ эндозимовъ?

Мы не можемъ дать точнаго отвѣта ни на одинъ изъ этихъ вопросовъ.

Подобно тому какъ животныя клѣтки, поглощенныя фагоцитами, при резорбированіи (глава 4-ая) тотчасъ становятся пропиаемыми для красокъ, такъ и микробы при естественномъ иммунитѣ, внутри фагоцитовъ приобрѣтають то же свойство.

Поглощенные микробы, подъ вліяніемъ фагоцитовъ, довольно часто становятся способными къ окрашиванію эозиномъ (фиг. 36). Это эозинофильное превращеніе наблюдается у холернаго вибриона, сибиреязвенной палочки и у *Proteus vulgaris*. Оно, вѣроятно, очень распространено между фагоцитированными бактеріями.

Фактъ этотъ несомнѣнно указываетъ на то, что эозинофильныя зерна, по крайней мѣрѣ отчасти, происходятъ отъ постороннихъ тѣлъ, поглощенныхъ фагоцитами. Другая часть этихъ зеренъ, вѣроятно, возникаетъ вслѣдствіе превращенія растворимыхъ веществъ, поглощенныхъ фагоцитами. И дѣйствительно, часто видно, что во время воспаленія многіе микрофаги, не содержащіе никакого посторонняго тѣла, наполнены множествомъ мелкихъ псеидозеоинофильныхъ зеренъ.

Нѣкоторые вибрионы и бациллы, поглощенные микрофагами, почти тотчасъ превращаются въ круглыя зерна. Холерный вибрионъ претерпѣваетъ то-же превращеніе во время фаголиза въ перитонеальномъ экссудатѣ и въ кровяномъ серумѣ. Колибациллы, тифозныя и нѣкоторые другіе кокко-бациллы, не превращаются вовсе или только очень незначительно въ серумахъ, но подвергаются этому зернистому перерожденію внутри микрофаговъ. Въ макрофагахъ, наоборотъ, перевариваніе тѣхъ-же микробовъ (вибрионовъ и коккобациллъ) не сопровождается никакимъ измѣненіемъ формы. Оболочка бактерій дольше содержамаго сопротивляется вліянію фагоцитарнаго пищеваренія, но и она въ концѣ концовъ вполне переваривается. Послѣ поглощенія и разрушенія микробовъ въ фагоцитахъ долгое время наблюдаются ихъ остатки, неопредѣленной формы; но я никогда не видѣлъ твердыхъ изверженій этихъ клѣтокъ. Поэтому надо думать, что неудобоваримыя частицы не выдѣляются фагоцитами наружу.

Излагая процессъ растворенія красныхъ шариковъ нормальными серумами, мы упоминали о мнѣніи Эрлиха и Моргенрота. Они думаютъ, что цитазы никогда не способны фиксироваться на этихъ клѣткахъ безъ содѣйствія фиксаторовъ. Въ пользу своего

мянія они приводятъ нѣкоторые примѣры (промежуточнаго вещества, или Zwischenkörper) фиксаторовъ, найденныхъ ими въ серумѣ нѣсколькихъ видовъ млекопитающихъ. Можно-ли сказать то же объ отношеніи микроцитаза къ микробамъ? Если этотъ растворимый ферментъ неспособенъ самостоятельно фиксироваться на паразитахъ, то очевидно, что содѣйствіе фиксатора должно быть ему необходимымъ. Иначе, бактерицидное свойство микроцитаза должно бы зависѣть отъ присутствія другого тѣла (фиксатора) которое, быть можетъ, не имѣетъ фагоцитарнаго происхожденія. Задача эта, какъ мы видѣли, имѣетъ громадное общее значеніе.

Въ одной изъ своихъ статей, Бордэ ¹⁾ уже поставилъ вопросъ о существованіи въ нормальныхъ серумахъ свойства вызывать чувствительность (фиксирующая способность). Смѣшивая два новыхъ серума, происходящихъ отъ различныхъ животныхъ видовъ, ему иногда удавалось наблюдать существованіе подобныхъ фиксаторовъ. Такимъ образомъ холерные вибрионы, не претерпѣвающие зернистаго перерожденія, ни въ новомъ лошадиномъ серумѣ (способномъ только остановить ихъ подвижность и агглютинировать ихъ), ни въ новомъ серумѣ морской свинки, — легко превращаются въ зерна при соприкосновеніи со смѣсью обонхъ этихъ серумовъ. Впрочемъ Бордэ остерегается отъ слишкомъ поспѣшнаго обобщенія этого наблюденія и предполагаетъ сдѣлать новыя изслѣдованія на этотъ счетъ. Независимо отъ него, Мокстеръ ²⁾ сдѣлалъ попытку обнаружить присутствіе фиксатора въ нормальномъ серумѣ морской свинки. Избавленный нагрѣваніемъ отъ цитазовъ, серумъ этотъ неспособенъ вызвать зернистое перерожденіе холерныхъ вибрионовъ; но, когда къ нему прибавить эксудативную жидкость изъ брюшной полости той же морской свинки, то это превращеніе вскорѣ пастушаетъ. Однако, такъ какъ эксудатъ этотъ уже самъ по себѣ былъ способенъ произвести Пфейфферовское явленіе, то выводы Мокстера относительно присутствія фиксатора въ серумѣ нормальной морской свинки, не могутъ быть приняты безъ болѣе точнаго разбора фактовъ, что требуетъ новыхъ изслѣдованій.

Болѣе недавняя работа, выполненная Бордэ въ сотрудничествѣ съ Женгу ³⁾ и посвященная изученію поглощенія цитазовъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 295.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 344.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

микробами, у которыхъ чувствительность вызвана при помощи фиксатора, — даетъ намъ также свѣдѣнія относительно вопроса, занимающаго насъ въ настоящую минуту. Присутствіе въ серумахъ фиксатора по отношенію къ холерному и ему подобнымъ вибрионамъ было легко установить, благодаря ихъ превращенію въ зерна, наблюдаемому при микроскопическомъ изслѣдованіи. Когда серумъ, неспособный самостоятельно вызвать превращеніе, дѣлаетъ это тотчасъ какъ къ нему прибавить другой, нагрѣтый до 55° серумъ, то приходится заключить, что послѣдній содержитъ холерный фиксаторъ, въ то время какъ первый—содержитъ одни цитазы. Но такъ какъ большинство бактерій не претерпѣваетъ въ серумахъ никакого сходнаго превращенія, то мы не имѣемъ относительно ихъ подобнаго критеріума.

Бордэ и Женгу обошли это неудобство, вызвавъ фиксацію алексина бактеріями, не претерпѣвающими ни зернистаго превращенія, ни какого-либо другого видимаго измѣненія. Берется новый, не нагрѣтый серумъ, содержащій всегда достаточное количество цитазовъ, и смѣшивается съ какимъ бы то ни было микробомъ, напримѣръ, съ сибиреязвенной палочкой или съ чумнымъ коккобациллою. Серумъ, декантированный послѣ продолжительнаго соприкосновенія съ этими микробами, точно также, какъ и до этого, способенъ растворять красные шарики опредѣленнаго, чуждаго вида. Это доказываетъ, что въ серумѣ остались цитазы и что они не были поглощены микробами. Повторимъ этотъ же опытъ съ той разницей, что вмѣсто нормальныхъ сибиреязвенныхъ палочекъ или чумныхъ коккобациллъ, мы введемъ въ нормальный, ненагрѣтый серумъ тѣ же микробы, но ставшіе чувствительными подѣ влияніемъ соответствующихъ фиксаторовъ (т. е. подверженныхъ предварительно влиянію специфическихъ серумовъ, нагрѣтыхъ до 55°). Послѣ нѣкотораго соприкосновенія съ этими бактеріями, серумъ уже не будетъ въ состояніи растворять красные шарики опредѣленнаго чуждаго вида. Это несомнѣнно доказываетъ, что цитазы закрѣплены микробами при помощи фиксаторовъ.

Итакъ мы видимъ, что легко опредѣлить, заключены ли или нѣтъ фиксаторы въ данномъ серумѣ. Для этого серумъ нагрѣваютъ до 55° и смѣшиваютъ съ новымъ, не нагрѣтымъ серумомъ, къ которому прибавляютъ микробовъ.

Если, послѣ соприкосновенія съ послѣдними, новый серумъ потерялъ способность растворять красные шарики (что онъ дѣлалъ раньше), значитъ его цитазы поглощены микробами, благо-

даря фиксатору, находящемуся въ нагрѣтомъ серумѣ. Въ обратномъ случаѣ—мы должны заключить, что фиксатора въ серумѣ не существуетъ.

Бордэ и Женгу часто приходилось въ своихъ изслѣдованіяхъ употреблять новыя ненагрѣтые серумы, къ которымъ они прибавляли нѣсколько видовъ бактерій. Они убѣдились, что въ этихъ смѣсяхъ, цитазы остаются приблизительно или вовсе нетронутыми.

Растворимые ферменты здѣсь очень мало или вовсе не поглощены микробами. Это доказываетъ, что новыя серумы не заключаютъ сколько нибудь замѣтнаго количества фиксаторовъ. Изъ всѣхъ выполненныхъ опытовъ, всего болѣе насъ интересуеетъ опытъ, касающійся *Proteus vulgaris*. Микробъ этотъ, поставленный въ продолжительное соприкосновеніе съ серумомъ новой морской свинки, оказался неспособнымъ замѣтнымъ образомъ поглощать цитазы. Въ крайнемъ случаѣ онъ фиксировалъ минимальныя количества ихъ. Слѣдовательно, серумъ новыхъ свинокъ не содержитъ фиксатора для *Proteus* или же количество послѣдняго такъ незначительно, что его можно не брать въ расчетъ. И однако этотъ самый *Proteus vulgaris*, привитый морскимъ свинкамъ, вскорѣ затѣмъ поглощается и разрушается фагоцитами, вызывая у животнаго прочнѣйшій иммунитетъ. Легкость, съ которой лейкоциты морской свинки поѣдаютъ *Proteus*, видна между прочимъ еще изъ одного опыта, выполненнаго Бордэ ¹⁾ по поводу совершенно другаго вопроса. Перитонеальный экссудатъ морской свинки, сильно заболѣвшей вслѣдствіе прививки въ брюшную полость очень вирулентнаго стрептококка, заключалъ множество свободныхъ, пустыхъ микрофаговъ, очевидно неспособныхъ поглощать этихъ микробовъ. Въ такую критическую минуту, было впрыснуто въ брюшную же полость большое количество *Proteus vulgaris*. „Черезъ очень короткое время наблюдаютъ, что лейкоциты, энергично отказывавшіеся поглощать стрептококковъ—съ жадностью набрасываются на новыхъ, предлагаемыхъ имъ микробовъ; черезъ полчаса всѣ эти микробы находятся уже въ фагоцитахъ“.

Вотъ, слѣдовательно, реальное доказательство того, что, для освобожденія организма отъ микробовъ и для снабженія его естественнымъ иммунитетомъ, фагоциты вовсе не нуждаются въ предварительномъ содѣйствіи внѣ-фагоцитарнаго фиксатора. Фагоциты дѣйствуютъ такъ сказать *motu proprio* и сами спра-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 107.

вляются съ нападающими. Итакъ, вопросъ относительно фиксаторовъ въ новыхъ серумахъ теряетъ для насъ свое значеніе и происхожденіе ихъ не представляетъ больше существеннаго интереса для задачи, занимающей насъ въ настоящее время.

Можно ли вывести изъ только-что приведенныхъ данныхъ, что цитазы, во многихъ отношеніяхъ приближающіеся къ трипсинамъ, имѣютъ съ ними еще то общее свойство, что могутъ дѣйствовать безъ помощи фиксатора? Какъ было изложено въ 3-й главѣ, извѣстно, что трипсинъ можетъ переваривать или одинъ, или при содѣйствіи энтерокиназа, т. е. фермента кишечнаго сока, такъ сильно возбуждающаго дѣятельность панкреатическихъ выдѣленій.

Наблюдается ли тоже и относительно цитазовъ? Тотъ фактъ, что *Proteus vulgaris*, поставленный въ соприкосновеніе съ ненагрѣтымъ серумомъ морской свинки, неспособенъ поглощать цитазы, въ то время какъ самъ онъ легко переваривается фагоцитами, скорѣе говоритъ въ пользу содѣйствія фиксатора и необходимости его для закрѣпленія цитазовъ.

Но такъ какъ фиксаторъ этотъ отсутствуетъ въ серумѣ, а между тѣмъ необходимъ для перевариванія, то приходится заключить, что онъ находится въ фагоцитахъ. Быть можетъ его такъ мало, что, перейдя въ серумъ, онъ почти или совершенно теряетъ свое дѣйствіе. Для выясненія этого сложнаго вопроса необходимы новыя изслѣдованія.

Но, быть можетъ, фагоциты, которые, какъ мы сейчасъ видѣли, могутъ бороться съ микробами и поглощать ихъ безъ предварительнаго дѣйствія на нихъ фиксатора, нуждаются тѣмъ не менѣе въ содѣйствіи какого-нибудь другаго вещества, циркулирующаго въ кровяной плазмѣ? Между этими веществами безспорно существуетъ одно, несомнѣнно дѣйствующее на микробовъ; оно останавливаетъ ихъ движенія и скучиваетъ ихъ. Это агглютинативное дѣйствіе часто обнаруживается въ нормальныхъ жидкостяхъ многихъ животныхъ видовъ и вліяетъ на большое число бактерій. Его можно наблюдать не только въ кровяномъ серумѣ, но и въ выпотахъ, эксудатахъ и въ различныхъ выдѣленіяхъ, какъ молоко, слезы, моча.

Механизмъ агглютинативнаго дѣйствія еще очень мало извѣстенъ и мы тѣмъ болѣе можемъ не входить въ подробности его разсмотрѣнія, что онъ не представляетъ большого значенія съ точки зрѣнія естественнаго иммунитета.

Въ предыдущей главѣ мы уже говорили о поглощеніи холер-

ныхъ вибрионовъ въ брюшной полости морскихъ свинокъ. Когда животныя эти обнаруживаютъ дѣйствительное сопротивление, то фагоциты поѣдаютъ вполнѣ подвижныхъ вибрионовъ. Даже въ періодъ, когда большинство вибрионовъ уже захвачены лейкоцитами и когда между ними только нѣкоторые единичные остаются свободными, то и тогда еще послѣдніе двигаются нормальнымъ образомъ. Эти факты, много разъ наблюдаемые, ясно показываютъ, что фагоцитозъ можетъ вполнѣ обходиться безъ предварительной агглютинаціи. Это нисколько, впрочемъ, не мѣшаетъ тому, что когда микробы соединены въ неподвижныя кучки, они легче могутъ быть окружены лейкоцитами.

Въ примѣрѣ тифознаго бацилла, одного изъ самыхъ подвижныхъ микробовъ, мы наблюдаемъ то же, что и съ холернымъ вибриономъ. У невосприимчивыхъ животныхъ часто видно, какъ послѣдніе свободные бациллы быстро двигаются среди лейкоцитовъ, наполненныхъ микробами. Во многихъ другихъ примѣрахъ естественнаго иммунитета постоянно встрѣчаются фагоциты, содержащіе по одному, или только по незначительному числу микробовъ (стрептококковъ, дрожжей, и т. д.).

Примѣры двигающихся микробовъ внутри фагоцитовъ также доказываютъ, что клѣтки эти могутъ обходиться безъ содѣйствія агглютинативныхъ веществъ для обнаруженія своей защитительной дѣятельности. Всего лучше изслѣдована связь между естественнымъ иммунитетомъ и агглютинаціей относительно сибиреязвенной палочки. Женгу¹⁾ сдѣлалъ въ бактериологическомъ институтѣ въ Люттихѣ очень подробную работу на этотъ счетъ. Онъ установилъ, что кровяная сыворотка многихъ животныхъ агглютинируетъ бациллы 1-й сибиреязвенной пастеровской вакцины. Но онъ убѣдился въ томъ, что наиболѣе агглютинирующіе сыворотки не тѣ, которые происходятъ отъ наиболѣе невосприимчивыхъ животныхъ. Такъ, бациллы 1-й вакцины всего сильнѣе агглютинируются человѣческой кровяной сывороткой (въ пропорціи 1 доли сыворотки на 500 частей культуры) и однако человекъ совершенно восприимчивъ къ сибирской язвѣ.

Голубинный сыворотка, наоборотъ, вполнѣ лишена агглютинативной способности, хотя голубъ выдерживаетъ не только 1-ую вакцину, но довольно часто, даже и вирулентную сибирскую язву. Сыворотка быка — животнаго, чувствительнаго къ этой болѣзни, болѣе агглютинативна (1 : 120), чѣмъ сыворотка невосприимчивой къ ней

¹⁾ Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, стр. 399. т. VI, стр. 209, et Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 642.

собаки (1 : 100). Между этими примѣрами есть и исключенія, гдѣ агглютинативная способность соотвѣтствуетъ степени воспримчивости. Такъ, мышинный серумъ совершенно не агглютинируетъ бациллы 1-й вакцины. Но, рядомъ съ этимъ, серумъ крысы, животного мало чувствительнаго къ сибирской язвѣ, обладаетъ наименьшей агглютинативной способностью, дѣйствующей только въ пропорціи 1 : 10. Всѣ эти факты вполне оправдываютъ выводъ Женгу, что „нельзя установить связи между агглютинаціей и невоспримчивостью животныхъ къ сибирской язвѣ“ (стр. 319). Выводъ этотъ можетъ быть распространенъ на явленія агглютинаціи микробовъ и естественнаго иммунитета вообще.

Между свойствами жидкостей существуетъ еще одно, которое могло бы играть роль въ естественномъ иммунитѣ противъ микробовъ. Я имѣю въ виду свойство крови и нѣкоторыхъ другихъ жидкостей организма нейтрализовать дѣйствіе микробныхъ ядовъ. Быть можетъ, фагоциты способны функционировать только послѣ предварительнаго дѣйствія антитоксиновъ? Послѣ нейтрализаціи — главнаго средства микробовъ вредить организму, они легко могутъ быть разрушены фагоцитарными клѣтками. Мы уже имѣли случай коснуться этого основнаго вопроса. Такъ, въ предыдущихъ главахъ, мы настаивали на отсутствіи соотношенія между иммунитетомъ противъ микробовъ и противъ ихъ токсиновъ и на примѣрѣ анаэробныхъ бактерій (тетаническихъ, симптоматическаго карбункула, септического вибриона), по отношенію къ которымъ фагоцитозъ производится безъ всякаго содѣйствія антитоксической функціи. Теперь мы перейдемъ къ непосредственному разбору вопроса объ антитоксинахъ въ жидкостяхъ животныхъ, естественно невоспримчивыхъ къ микробамъ и къ дѣйствительной роли этихъ антитоксиновъ въ иммунитѣ.

Антитоксичные серумы вообще очень рѣдки у нормальныхъ животныхъ. Можно было бы думать, что тѣ изъ нихъ, которые обладаютъ одновременно иммунитетомъ какъ противъ микробовъ, такъ и противъ ихъ ядовъ, должны обнаруживать замѣтную антитоксичную способность. Разберемъ нѣсколько самыхъ типичныхъ примѣровъ.

Курица обладаетъ очень рѣзкой невоспримчивостью къ тетанической палочкѣ и къ ея яду. Однако ея кровь и серумъ не обнаруживаютъ никакой антитоксической способности. Это было доказано Вальяромъ ¹⁾ и подтверждено нѣсколькими другими наблюдателями.

¹⁾ C. r. de la Société de Biologie, 1891, стр. 464.

Глава VIII.

Обзоръ фактовъ пріобрѣтеннаго иммунитета противъ микробовъ.

Открытие ослабленныхъ вирусовъ и примѣненіе его къ прививкамъ противъ инфекціонныхъ болѣзней. — Вакцинація микробными продуктами. — Вакцинація серумами. — Пріобрѣтенный иммунитетъ лягушки къ болѣзни синяго гноя. — Пріобрѣтенный иммунитетъ къ вибрионамъ. — Внѣклѣточное разрушеніе холернаго вибриона. — Роль двухъ веществъ въ Пфейфферовскомъ явленіи. — Специфичность фиксаторовъ. — Фагоцитозъ и отношеніе его къ внѣклѣточному разрушенію вибрионовъ. — Роль фагоцитоза въ пріобрѣтенной невосприимчивости къ вибрионамъ. — Судьба спириллъ возвратнаго тифа въ организмъ предохраненной свинки. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ микробовъ тифа и синяго гноя. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ бациллъ свиной краснухи и сибирской язвы. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ стрептококка. — Пріобрѣтенный иммунитетъ крысъ противъ трипанозомъ.

Нѣкоторыя свѣдѣнія о пріобрѣтенной невосприимчивости такового же давняго происхожденія, какъ и относительно естественной невосприимчивости. Очень давно уже было извѣстно, что человекъ, по природѣ, невосприимчивъ къ нѣкоторымъ болѣзнямъ, весьма опаснымъ для скота; точно также было извѣстно, что человекъ пріобрѣтаетъ продолжительную невосприимчивость послѣ заболѣванія нѣкоторыми заразными болѣзнями, какъ оспой, корью, скарлатиной, тифомъ и т. д.

Знали, что то же правило относится и къ домашнимъ животнымъ. Напримѣръ, быки, перенесшіе чуму рогатаго скота, или бараны — овечью оспу, становятся невосприимчивыми къ этимъ болѣзнямъ.

Свѣдѣнія относительно пріобрѣтеннаго иммунитета сдѣлали значительный шагъ впередъ, благодаря открытію вариолизаціи и оспопрививанія для предохраненія человека отъ оспы. Изслѣдованія свойствъ вакцины привели уже къ нѣкоторымъ существеннымъ результатамъ. Но изученіе пріобрѣтеннаго иммунитета вполне научными методами стало возможнымъ только послѣ

работъ Пастера въ сотрудничествѣ сначала съ Шамберланомъ (Chamberland) и Ру (Roux), а затѣмъ и съ Тюилье (Thuillier). Фактъ ослабленія микробовъ послужилъ первой ступенью въ рядѣ открытій, освѣтившихъ столь плодотворный путь для науки и медицины. Черезъ нѣсколько недѣль культивированія въ бульонѣ маленькаго коккобацилла куриной холеры, ядовитость его оказалась значительно ослабленной. Пастеру пришла мысль провѣрить, приобрѣли-ли куры, выдержавшія прививку такого ослабленнаго микроба, дѣйствительный иммунитетъ противъ вирулентнаго кокко-бацилла куриной холеры. Опытъ подтвердилъ его предположеніе и привелъ къ открытію вакцины для этой болѣзни. Тотчасъ стали примѣнять этотъ методъ къ другимъ заразнымъ болѣзнямъ животныхъ и вскорѣ затѣмъ Пастеръ, Шамберланъ и Ру нашли способъ предохранять овецъ отъ сибирской язвы.

Для этого имъ надо было помѣшать образованію споръ сибире-язвенной палочки (что имъ удалось, культивируя ее въ бульонѣ при 42,5), такъ какъ споры закрѣпляютъ вирулентность и мѣшаютъ ослабленію. Преодолѣвъ это первое затрудненіе, Пастеръ и его сотрудники увидѣли, что культуры ихъ, лишеныя споръ, ослабѣвали подъ вліяніемъ воздуха и обращались такимъ образомъ въ вакцину. Этимъ путемъ имъ удалось приготовить обѣ сибире-язвенныя вакцины, которыя вскорѣ получили такое широкое практическое примѣненіе.

Нѣсколько лѣтъ послѣ этого Пастеръ и Тюилье нашли вакцину свиной краснухи, а затѣмъ, въ сотрудничествѣ съ Ру и Граншѣ, Пастеръ сдѣлалъ первое примѣненіе своихъ открытій къ человѣку,—вакцинаціей противъ бѣшенства.

Многіе другіе ученые вступили на открытый такимъ образомъ путь и сдѣлали на немъ много выдающихся открытій. Предохранительныя прививки помощью микробовъ вошли въ общее употребленіе и вскорѣ Арлуэнъ, Корневэнъ и Тома примѣнили ихъ къ симптоматическому карбункулу. Слѣдующій шагъ впередъ былъ осуществленъ открытіемъ Салмона и Смита. Они впервые показали, по поводу свиной холеры, что возможно вакцинировать не только микробными, но и жидкостями культуръ, въ которыхъ послѣдніе развивались.

Этими жидкостями, вполне освобожденными фильтрованіемъ отъ микробовъ, имъ удавалось предохранять опытныхъ животныхъ отъ вирулентной свиной холеры. Открытіе это, сначала не вполне установленное, вскорѣ было подтверждено и расширено работами другихъ ученыхъ. Беймеръ и Пейперъ распространили его на

Крыса очень невосприимчива къ дифтериту; она выдерживаетъ подкожное впрыскиваніе большого количества дифтеритныхъ палочекъ и даже выноситъ дифтеритный токсинъ, впрыснутый всюду кромѣ какъ въ мозгъ. Между тѣмъ, какъ это показалъ Купріяновъ ¹⁾ въ работѣ, выполненной подъ руководствомъ Леффлера, кровяная сыворотка и эмульсія изъ органовъ сѣрой крысы (*Mus decumanus*) не имѣютъ никакой антитоксичной способности. Фактъ этотъ былъ подтвержденъ и другими наблюдателями.

Берингъ ²⁾, въ общемъ обзорѣ явленій иммунитета, слѣдующимъ образомъ резюмируетъ интересующій насъ вопросъ: „мы не находимъ антитоксина въ крови естественно невосприимчивыхъ особей“. Однако это правило представляетъ нѣсколько исключеній, можетъ быть только кажущихся. Такъ, Вассерманъ ³⁾ показалъ, что кровяной серумъ вполне здороваго человѣка, иногда антитоксиченъ по отношенію къ дифтеритному яду. Лица, доставившія этотъ серумъ, утверждали, что никогда не имѣли дифтерита. Извѣстно однако, что болѣзнь эта иногда проявляется въ такой легкой формѣ, что можетъ пройти незамѣченной. Болѣе доказателенъ примѣръ нормальныхъ лошадей, кровяная сыворотка которыхъ, по Меаду Болтону и Коббет'у, довольно часто бываетъ антитоксичной для дифтеритнаго яда. Но свойствомъ этимъ обладаютъ не всѣ лошади, у нѣкоторыхъ оно вполне отсутствуетъ. Фактъ этотъ указываетъ на то, что антитоксичная способность лошадей скорѣе приобрѣтена вслѣдствіе какого-нибудь заболѣванія, вызваннаго дифтерито-подобнымъ микробомъ. Предположеніе это не было еще достаточно разобрано и потому не можетъ имѣть претензіи быть окончательно признаннымъ.

Недавно Максъ Нейссеръ и Вексбергъ ⁴⁾ открыли антитоксинъ человѣческой крови, способный мѣшать растворенію красныхъ шариковъ подъ вліяніемъ яда стафилококковъ. Это антитоксичное свойство очень измѣнчиво у различныхъ особей и, вѣроятно, объясняется тѣмъ, что стафилококкъ — одинъ изъ микробовъ, наиболѣе распространенныхъ среди бактеріальной флоры человѣческаго тѣла. Слабыя заболѣванія (прыщи, чирьи и т. д.), производимыя этимъ микробомъ, такъ часты у человѣка, что легко могутъ вызвать производство антитоксина. Но въ этомъ случаѣ дѣло идетъ опять-таки о приобрѣтенномъ антитоксическомъ свойствѣ.

¹⁾ Centralblatt f. Bakteriologie. 1894, т. XVI, стр. 415.

²⁾ Статя „Иммунитетъ“ въ 3-мъ изд. Real-Encyclopädie Eulenburg. 1896.

³⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift. 1894, стр. 120.

⁴⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 290.

Бѣгло изложенные мною примѣры нисколько не могутъ показать то общее положеніе, что для выполненія своей микробицидной функціи въ естественно невоспримчивомъ организмѣ, фагоциты вовсе не нуждаются въ предварительномъ дѣйствіи жидкостей, которыя нейтрализовали бы соотвѣтствующіе яды.

Факты и взгляды, разобранные въ этихъ двухъ главахъ, представляютъ намъ общую картину явленій, обнаруживающихся при естественномъ иммунитѣ къ микробамъ. Преобладающая черта заключается въ фагоцитарной реакціи. Она наблюдается на всѣхъ ступеняхъ животнаго царства и обнаруживается по отношенію всѣхъ группъ микробовъ. Фагоцитозъ этотъ проявляется не только макрофагами, но, въ очень значительной степени, и микрофагами, защищающими организмъ, преимущественно противъ микробовъ. Функція ихъ подраздѣляется на рядъ слѣдующихъ физиологическихъ жизненныхъ актовъ: чувствительность къ микробамъ и ихъ продуктамъ; амебодныя движенія, служащія для поглощенія микробовъ и химическіе или физико-химическіе процессы, какъ разрушеніе и перевариваніе съѣденныхъ микробовъ.

Фагоциты вступаютъ въ борьбу съ микробами и освобождаютъ отъ нихъ организмъ, безъ всякаго предварительнаго содѣйствія жидкостей. Фагоцитозъ по отношенію къ живымъ и вирулентнымъ микробамъ достаточенъ для установленія естественнаго иммунитета. Бактерицидное свойство серума долгое время служило основой для гуморальной теоріи иммунитета; въ дѣйствительности же оно является искусственнымъ свойствомъ, вызваннымъ освобожденіемъ микроцитаза лейкоцитовъ вслѣдствіе ихъ поврежденія при кровопусканіи.

Агглютинативная способность нормальныхъ жидкостей не играетъ никакой существенной роли въ естественномъ иммунитѣ.

Фагоциты могутъ обнаруживать свою дѣятельность по отношенію къ микробамъ, способнымъ производить токсины. Для этого вовсе не нужно, чтобы эти послѣдніе были предварительно нейтрализованы какимъ бы то ни было антитоксическимъ дѣйствіемъ.

Вся совокупность данныхъ, собранныхъ относительно естественнаго иммунитета противъ микробовъ, вполне доказываетъ, что разрушеніе этихъ паразитовъ въ невоспримчивомъ организмѣ является только частнымъ случаемъ резорбированія организованныхъ элементовъ вообще.

Глава VIII.

Обзоръ фактовъ пріобрѣтеннаго иммунитета противъ микробовъ.

Открытие ослабленныхъ вирусовъ и примѣненіе его къ прививкамъ противъ инфекціонныхъ болѣзней. — Вакцинація микробными продуктами. — Вакцинація серумами. — Пріобрѣтенный иммунитетъ лягушки къ болѣзни синяго гноя. — Пріобрѣтенный иммунитетъ къ вибрионамъ. — Выключеніе разрушеніе холернаго вибриона. — Роль двухъ веществъ въ Пфейфферовскомъ явленіи. — Специфичность фиксаторовъ. — Фагоцитозъ и отношеніе его къ выключенію разрушенію вибрионовъ. — Роль фагоцитоза въ пріобрѣтенной невоспримчивости къ вибрионамъ. — Судьба спиралль возвратнаго тифа въ организмъ предохраненной свинки. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ микробовъ тифа и синяго гноя. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ бациллъ свиной краснухи и сибирской язвы. — Пріобрѣтенный иммунитетъ противъ стрептококка. — Пріобрѣтенный иммунитетъ крысъ противъ трипанозомъ.

Нѣкоторыя свѣдѣнія о пріобрѣтенной невоспримчивости такого же давняго происхожденія, какъ и относительно естественной невоспримчивости. Очень давно уже было извѣстно, что человекъ, по природѣ, невоспримчивъ къ нѣкоторымъ болѣзнямъ, весьма опаснымъ для скота; точно также было извѣстно, что человекъ пріобрѣтаетъ продолжительную невоспримчивость послѣ заболѣванія нѣкоторыми заразными болѣзнями, какъ оспой, корью, скарлатиной, тифомъ и т. д.

Знали, что то же правило относится и къ домашнимъ животнымъ. Напримѣръ, быки, перенесшіе чуму рогатаго скота, или бараны — овечью оспу, становятся невоспримчивыми къ этимъ болѣзнямъ.

Свѣдѣнія относительно пріобрѣтеннаго иммунитета сдѣлали значительный шагъ впередъ, благодаря открытію вариолизаціи и оспопрививанія для предохраненія человека отъ оспы. Изслѣдованія свойствъ вакцины привели уже къ нѣкоторымъ существеннымъ результатамъ. Но изученіе пріобрѣтеннаго иммунитета вполне научными методами стало возможнымъ только послѣ

работъ Пастера въ сотрудничествѣ сначала съ Шамберланомъ (Chamberland) и Ру (Roux), а затѣмъ и съ Тюилье (Thuillier). Фактъ ослабленія микробовъ послужилъ первой ступенью въ рядѣ открытій, освѣтившихъ столь плодотворный путь для науки и медицины. Черезъ нѣсколько недѣль культивированія въ бульонѣ маленькаго коккобацилла куриной холеры, ядовитость его оказалась значительно ослабленной. Пастеру пришла мысль провѣрить, приобрѣли-ли куры, выдержавшія прививку такого ослабленнаго микроба, дѣйствительный иммунитетъ противъ вирулентнаго кокко-бацилла куриной холеры. Опытъ подтвердилъ его предположеніе и привелъ къ открытію вакцины для этой болѣзни. Тотчасъ стали примѣнять этотъ методъ къ другимъ заразнымъ болѣзнямъ животныхъ и вскорѣ затѣмъ Пастеръ, Шамберланъ и Ру нашли способъ предохранять овецъ отъ сибирской язвы.

Для этого имъ надо было помѣшать образованію споръ сибире-язвенной палочки (что имъ удалось, культивируя ее въ бульонѣ при 42,5), такъ какъ споры закрѣпляютъ вирулентность и мѣшаютъ ослабленію. Преодоливъ это первое затрудненіе, Пастеръ и его сотрудники увидѣли, что культуры ихъ, лишеныя споръ, ослабѣвали подъ вліяніемъ воздуха и обращались такимъ образомъ въ вакцину. Этимъ путемъ имъ удалось приготовить обѣ сибире-язвенныя вакцины, которыя вскорѣ получили такое широкое практическое примѣненіе.

Нѣсколько лѣтъ послѣ этого Пастеръ и Тюилье нашли вакцину свиной краснухи, а затѣмъ, въ сотрудничествѣ съ Ру и Граншѣ, Пастеръ сдѣлалъ первое примѣненіе своихъ открытій къ человѣку,—вакцинаціей противъ бѣшенства.

Многіе другіе ученые вступили на открытый такимъ образомъ путь и сдѣлали на немъ много выдающихся открытій. Предохранительныя прививки помощью микробовъ вошли въ общее употребленіе и вскорѣ Арлуэнъ, Корневанъ и Тома примѣнили ихъ къ симптоматическому карбункулу. Слѣдующій шагъ впередъ былъ осуществленъ открытіемъ Салмона и Смита. Они впервые показали, по поводу свиной холеры, что возможно вакцинировать не только микробными, но и жидкостями культуръ, въ которыхъ послѣдніе развивались.

Этими жидкостями, вполне освобожденными фильтрованіемъ отъ микробовъ, имъ удавалось предохранять опытныхъ животныхъ отъ вирулентной свиной холеры. Открытіе это, сначала не вполне установленное, вскорѣ было подтверждено и расширено работами другихъ ученыхъ. Беймеръ и Пейперъ распространили его на

экспериментальную болѣзнь, вызываемую тифознымъ бациллою у маленькихъ лабораторныхъ животныхъ; Шаррэнъ примѣнилъ его къ заболѣванію, вызываемому имъ помощью микроба сянга гноя. Шамберланъ и Ру приготовили вакцины съ растворимыми продуктами септического вибриона и бацилла симптоматическаго карбункула. Начиная съ этихъ работъ, вакцинація микробными продуктами вошла въ общее употребленіе во всѣхъ лабораторіяхъ. Что-же касается прививокъ микробами, то онѣ примѣняются въ практикѣ противъ сибирской язвы, симптоматическаго карбункула, свиной краснухи, бѣшенства.

Сравнительная исторія приобрѣтеннаго иммунитета еще очень мало разработана. Факты, касающіеся приспособленія одноклѣточныхъ къ различнымъ вреднымъ вліяніямъ физическаго или химическаго свойства, даютъ право предвидѣть, что приобрѣтенный иммунитетъ у животныхъ существъ—такое же общее явленіе, какъ и естественная невосприимчивость.

Только, при настоящемъ положеніи науки, мы не имѣемъ возможности подтвердить эту гипотезу точными, экспериментальными данными. Причина этого несовершенства заключается главнымъ образомъ въ значительной трудности выполнения опытовъ на низшихъ животныхъ. Большинство беспозвоночныхъ въ певолѣ живетъ недостаточно долго и не выдерживаютъ повторныхъ прививокъ, необходимыхъ для выработки ясно выраженнаго приобрѣтеннаго иммунитета противъ микробовъ. Знаменитый русскій зоологъ А. О. Ковалевскій попробовалъ преодолѣть всѣ эти затрудненія и обратился для этого къ многоножкамъ¹⁾. Во-первыхъ, онъ убѣдился въ томъ, что сколопендры, которымъ привиты палочки сибирской язвы, умираютъ въ теченіи лѣтней жары, заключая въ крови множество сибире-язвенныхъ микробовъ. Когда же температура не превышаетъ 17—18°, то довольно большое число ихъ выживаетъ. Такое-же выживаніе наблюдается при прививкѣ первой пастеровской вакцины. Ковалевскій воспользовался сколопендрами, вынесшими первую прививку бактеридіи для того, чтобы узнать, приобрѣли ли онѣ искусственный иммунитетъ. Полученные результаты не были вполне определенными, и Ковалевскій формулировалъ ихъ слѣдующимъ образомъ: „итакъ я не могу сказать, что рѣшилъ вопросъ предохраненія прививками, хотя послѣднія кажутся мнѣ весьма вѣроятными“ (стр. 607).

¹⁾ Archives de Zoologie expérimentale. 1895, 3 série, т. III, стр. 591.

Въ виду этой неопредѣленности, я просилъ Мениля сдѣлать новую попытку прививки сколопендрамъ сибире-язвенной палочки. Но онѣ оказались такими невыносимыми и неспособными долго жить въ искусственныхъ условіяхъ неволи, что вскорѣ пришлось отказаться отъ этой попытки. Я думалъ получить лучшіе результаты съ личинкой жука носорога, но и здѣсь наткнулся на слишкомъ большія трудности. Настѣкомое это обнаруживаетъ полную невосприимчивость къ нѣкоторымъ микробамъ, къ другимъ же—непреодолимую чувствительность. Очевидно, что искусственная невосприимчивость не легко приобрѣтается безпозвоночными.

И такъ, пришлось подняться по ступенямъ животнаго царства и обратиться къ „хладнокровнымъ“ позвоночнымъ. Выборъ естественно остановился на лягушкахъ. Я попросилъ Георгіевскаго¹⁾, работавшаго въ моей лабораторіи, попробовать прививать этихъ амфибій противъ микроба синяго гноя. Спѣшу сказать, что послѣдній патогененъ для лягушки. Онъ убиваетъ ее при обыкновенной лабораторной температурѣ такъ же, какъ и въ термостатѣ при 30° — 37°. Въ первомъ случаѣ смертельная доза гораздо больше, чѣмъ во второмъ, но во всякомъ случаѣ легко вызвать смертельную инфекцію. Слѣдовательно, въ этомъ отношеніи бациллъ синяго гноя гораздо удобнѣе для изслѣдованія, чѣмъ бактеридія или многіе другіе микробы. Георгіевскій вакцинировалъ зеленыхъ лягушекъ (*Rana esculenta*), приученныхъ жить въ термостатѣ при 30°. Онъ прививалъ имъ каждыя 4—7 дней значительныя дозы культуры бациллъ синяго гноя, нагрѣтыя до 80°, чтобы убить всѣхъ микробовъ. Черезъ нѣсколько недѣль, (3—4) подготовленные такимъ образомъ лягушки становились менѣе восприимчивыми, чѣмъ ихъ свидѣтели при тѣхъ-же условіяхъ. Такъ, лягушки, привитыя смертельной дозой живыхъ бациллъ, несомнѣнно обнаруживали извѣстную степень приобрѣтеннаго, хотя и слабого иммунитета. Онѣ хорошо выносили безусловно смертельную для свидѣтелей дозу и даже въ полтора раза большую, но погибали отъ двойной дозы. Лимфатическая жидкость привитыхъ лягушекъ слабо агглютинировала палочки синяго гноя (1:20—1:30), служа имъ въ то же время отличной питательной средой. Георгіевскій убѣдился въ томъ, что агглютинація совершенно недостаточна для установленія иммунитета у лягушки. И дѣйствительно, агглютинированные бациллы очень вирулентны.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1899, т. XIII, стр. 314.

Подробное изслѣдованіе явленій, происходящихъ въ иммунизированной лягушкѣ, выяснило слѣдующія данныя. Бациллы, впрыснутые въ спинной лимфатическій мѣшокъ, въ теченіе первыхъ мгновеній свободны въ жидкости и сохраняютъ свою форму, не превращаясь въ зерна. Микробы, переносимые лимфатическимъ потокомъ, быстро распространяются во всемъ тѣлѣ. Но уже очень скоро послѣ впрыскиванія, нѣкоторые лейкоциты начинаютъ поглощать бациллы синяго гноя, которые превращаются въ зерна внутри этихъ клѣтокъ. Позднѣе, фагоцитарная реакція усиливается и черезъ 15—20 часовъ всѣ бациллы находятся уже внутри лейкоцитовъ. Легко убѣдиться въ томъ, что микробы эти были поглощены живыми. Черезъ 48 часовъ послѣ прививки, лимфа спинного мѣшка не заключаетъ больше микробовъ ни внутри, ни внѣ клѣтокъ. Но въ жидкости этой, посѣянной на питательныхъ средахъ, еще черезъ 15 и даже 18 дней послѣ прививки развиваются колоніи бациллъ синяго гноя.

Изъ этихъ данныхъ можно заключить, что хладнокровныя позвоночныя способны приобрѣтать слабую степень иммунитета и что въ этой приобрѣтенной невосприимчивости наблюдается явный фагоцитозъ, но что бактерицидная способность жидкостей отсутствуетъ.

Для того, чтобы составить себѣ болѣе полное понятіе о механизмѣ приобрѣтеннаго иммунитета, слѣдуетъ наблюдать его у высшихъ позвоночныхъ, у которыхъ легко достигается очень высокая степень этой невосприимчивости. Прежде чѣмъ представить читателю общій итогъ вопроса, мы должны обратиться къ млекопитающимъ и пересмотрѣть достаточное число примѣровъ.

Въ теченіе долгаго времени изслѣдованія приобрѣтеннаго иммунитета сводились почти исключительно къ разбору данныхъ, наблюдаемыхъ у животныхъ, подверженныхъ прививкамъ 1-й и 2-й пастеровской вакцины противъ сибирской язвы. Этимъ путемъ удалось собрать большое число важныхъ фактовъ; главные изъ нихъ и будутъ представлены читателю.

Но раньше, чѣмъ приступить къ этому вопросу, необходимо дать общее понятіе относительно приобрѣтеннаго иммунитета лабораторныхъ животныхъ къ вибрионамъ, такъ какъ примѣръ этотъ играетъ преобладающую роль во всей главѣ приобрѣтеннаго иммунитета противъ микробовъ.

Бернигъ и Нисэнъ¹⁾ въ своихъ изслѣдованіяхъ о бактерицид-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1890, т. VIII, стр. 412.

ной способности серумовъ, между прочимъ, изслѣдовали нѣсколько образчиковъ серумовъ, происходящихъ отъ животныхъ, привитыхъ противъ различныхъ микробовъ. Въ то время, какъ въ большинствѣ случаевъ приобретенный иммунитетъ не вызывалъ никакого усиленія этой способности, кровяная сыворотка морской свинки, хорошо иммунизированной противъ вибриона Гамалѣи (*Vibrio Metchnikovi*), оказывалась гораздо бактерициднѣе относительно послѣдняго, чѣмъ серумъ новыхъ и чувствительныхъ свинокъ.

Названные авторы пришли къ тому выводу, что въ приобретенномъ иммунитѣ, по крайней мѣрѣ въ случаѣ приведеннаго вибриона, главная роль принадлежитъ бактерицидному веществу, развивающемуся въ жидкостяхъ вакцинированныхъ животныхъ. Они удовлетворились этимъ наблюденіемъ, не попытавшись выяснить ходъ разрушенія вибрионовъ въ организмѣ привитыхъ морскихъ свинокъ. Пфейфферъ ¹⁾ въ сотрудничествѣ съ Исаевымъ, попробовали пополнить этотъ пробѣлъ. Только вмѣсто вибриона Гамалѣи, изслѣдователи эти сосредоточили свои усилія на изученіи приобретеннаго иммунитета морскихъ свинокъ къ холерному вибриону. Такъ какъ микробъ этотъ для свинокъ вообще менѣе вирулентенъ, чѣмъ вибрионъ Гамалѣи, то для того, чтобы вызвать смертельную инфекцію, его надо впрыскивать не въ подкожную клѣтчатку, а въ брюшную полость. Мы уже видѣли въ 6-й главѣ, что холерный вибрионъ, привитый въ брюшную полость свинки, встрѣчаетъ сильное сопротивленіе со стороны лейкоцитовъ, схватывающихъ живыхъ и вирулентныхъ вибрионовъ и переваривающихъ ихъ, освобождая такимъ образомъ организмъ. Но когда увеличиваютъ число вибрионовъ, послѣдніе развиваются, несмотря на фагоцитарную реакцію. Они размножаются въ брюшной полости, откуда наводняютъ лимфатическіе и кровяные сосуды и вызываютъ смерть животнаго.

Поэтому у морской свинки легко вывать смертельную инфекцію холернымъ вибриономъ. Но ее легко также вакцинировать противъ этой экспериментальной болѣзни. Для этого стоитъ только привить несмертельную дозу живыхъ холерныхъ вибрионовъ, или же культуру ихъ, убитую высокой температурой, или наконецъ, культурную жидкость, освобожденную фильтраціей отъ вибрионовъ. Всѣми этими путями можно черезъ короткое

¹⁾ Id. 1894, т. XVII, стр. 355 и Deutsche med. Wochenschrift. 1896, стр. 97 и 119.

время достигъ искусственнаго иммунитета морскихъ свинокъ. Если въ это время взять у нихъ немного крови и къ ея сывороткѣ прибавить небольшое количество холерныхъ вибрионовъ *in vitro*, то легко убѣдиться въ ихъ исчезновеніи подѣ вліяніемъ бактерициднаго вещества, раствореннаго въ жидкости. Въ этомъ отношеніи мы видѣли, слѣдовательно, большую аналогію съ фактами, установленными Берингомъ и Нисэномъ по отношенію къ вибриону Гамалѣи.

Впрыснувъ въ брюшную полость вакцинированной морской свинки извѣстное количество холерной культуры, содержащей вирулентные и подвижные вибрионы и взявъ затѣмъ, помощью стеклянной трубочки, немного перитонеальной жидкости, можно убѣдиться въ томъ, что вибрионы подверглись глубокимъ видоизмѣненіямъ въ невоспримчивомъ организмѣ. Уже черезъ нѣсколько минутъ послѣ впрыскиванія вибрионовъ, лейкоциты почти совершенно исчезаютъ изъ перитонеальной жидкости; въ ней находятъ только нѣсколько маленькихъ лимфоцитовъ и множество вибрионовъ, большинство которыхъ превратилось въ зерна (фиг. 39), представляя вполнѣ типичное пфейфферовское явленіе. Рядомъ съ круглыми зернами наблюдаются и вздутые вибрионы, и такіе, которые сохранили нормальную форму. Всѣ они совершенно неподвижны. Нѣкоторыя зерна соединены маленькими кучками, другія остаются изолированными въ жидкости.

Фиг. 39. Пфейфферовское явленіе съ холернымъ вибриономъ въ брюшной полости.



Если къ висячей каплѣ, заключающей превращенные вибрионы, прибавить немного разбавленнаго воднаго раствора метиленовой синьки, то нѣкоторыя зерна очень сильно окрашиваются, въ это время какъ другія представляютъ очень блѣдную, едва замѣтную окраску. Многіе изъ этихъ зеренъ еще живы; это видно изъ того, что внѣ организма они расправляются и вновь принимаютъ видъ вибрионовъ. Но большее число этихъ зеренъ не обнаруживаютъ никакой жизнеспособности и, очевидно, мертвы. Пфейфферъ и нѣкоторые другіе наблюдатели утверждаютъ, что зерна могутъ раствориться въ перитонеальной жидкости вполнѣ, подобно тому, какъ кусокъ сахара растворяется въ водѣ. Я тщательно старался удостовѣриться въ этомъ явленіи исчезновенія зеренъ въ висячихъ капляхъ перитонеальной жидкости, но никогда не наблюдалъ уменьшенія числа превращенныхъ вибрионовъ. Его не было даже

черезъ нѣсколько дней; я не видѣлъ также процесса растворенія зеренъ. Тѣмъ не менѣ несомнѣнно, что зернистое перерожденіе указываетъ на очень серьезное поврежденіе холерныхъ вибрионовъ подъ вліяніемъ перитонеальной жидкости иммунизированнаго организма.

Было желательно опредѣлить механизмъ Пфейфферовскаго явленія; Фишеръ ¹⁾ старался свести его къ осмотическимъ вліяніямъ солей тѣхъ жидкостей, въ которыхъ находятся вибрионы. По его мнѣнію, внутриклеточное давленіе послѣднихъ увеличивается подъ вліяніемъ бѣльшаго или меньшаго содержанія солей въ тѣхъ жидкостяхъ, въ которыхъ они развились. Вслѣдствіе этого вибрионы разбухаютъ или же выпускаютъ круглую каплю протоплазмы изъ одного изъ своихъ полюсовъ. Объясненіе это не было достаточно обставлено авторомъ и его нельзя считать доказаннымъ. Наоборотъ, приходится допустить, что зернистое перерожденіе обязано ферментативному дѣйствію перитонеальнаго эксудата, какъ мы это увидимъ ниже.

Въ то время какъ вибрионы претерпѣваютъ это перерожденіе въ брюшной полости иммунизированной морской свинки, послѣдняя оправляется отъ кратковременнаго недомоганія и продолжаетъ жить; новыя-же, не предохраненныя морскія свинки умираютъ съ громаднымъ количествомъ вибрионовъ, кишачихъ въ брюшномъ эксудатѣ. Разница между обоими животными въ высшей степени рѣзкая и понятно, что Пфейфферъ, пораженный ею, могъ приписать приобрѣтенный иммунитетъ своихъ свинокъ исключительно зернистому перерожденію, вызванному бактерициднымъ веществомъ, заключеннымъ въ жидкостяхъ иммунизированнаго животного.

Легкость, съ которой наблюдается измѣненіе формы вибрионовъ подъ вліяніемъ жидкостей организма, значительно облегчаетъ изученіе бактерициднаго вещества.

Прежде чѣмъ перейти къ вопросу о роли вещества этого въ приобрѣтенномъ иммунитетѣ, мы должны остановиться на главныхъ свойствахъ его. Способность вызывать Пфейфферовское явленіе, очень явная въ брюшной жидкости, представляется такою же и въ кровяной сывороткѣ иммунизированныхъ морскихъ свинокъ; это было показано Бордэ. Когда серумъ совершенно свѣжъ, то капли его достаточно, чтобы легко и быстро превратить множество вибрионовъ въ зерна.

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1900, т. XXXV, стр. 1.

Но достаточно срока въ нѣсколько дней или нагрѣванія до 55° въ теченіе часа, для полнаго исчезновенія вещества, производящаго Пфейфферовское явленіе. Особенность эта тотчасъ обнаруживаетъ присутствіе микроцитаза въ жидкостяхъ морской свинки, которая приобрѣла иммунитетъ противъ холернаго вибриона.

Кровяная сыворотка и перитонеальная жидкость морской свинки, однако и послѣ освобожденія отъ микроцитаза нагрѣваніемъ до 55° или 56°, сохраняютъ поразительное вліяніе на вибрионовъ. Послѣдніе не претерпѣваютъ болѣе зернистаго перерожденія подѣ вліяніемъ нагрѣтыхъ жидкостей, но становятся неподвижными, скучиваются и приобретаютъ особенную чувствительность къ дѣйствію цитаза. Вскорѣ послѣ открытія Пфейфферовскаго явленія, мнѣ удалось доказать, что это зернистое перерожденіе можетъ быть при слѣдующихъ условіяхъ получено *in vitro*. Приготавливаютъ висящую каплю изъ кровяного серума морской свинки, вакцинированной противъ холернаго вибриона; серумъ этотъ потерялъ способность вызывать самъ по себѣ зернистое перерожденіе вибрионовъ. Къ нему прибавляютъ капельку брюшной лимфы новой, непривитой морской свинки: лимфа эта заключаетъ живые или мертвые лейкоциты и сама по себѣ также неспособна вызвать Пфейфферовское явленіе.

Когда-же къ смѣси этихъ двухъ жидкостей, изъ которыхъ каждая отдѣльно недѣятельна, прибавляютъ немного холерныхъ вибрионовъ, то послѣдніе немедленно превращаются въ зерна. Это превращеніе, полученное *in vitro*, вполне сходно съ тѣмъ, которое происходитъ въ брюшной полости вакцинированнаго животнаго.

Бордэ²⁾ сдѣлалъ въ моей лабораторіи очень обстоятельную работу относительно Пфейфферовскаго явленія внѣ организма. Онъ нашелъ, что въ моемъ опытѣ брюшная лимфа можетъ быть замѣнена кровяной сывороткой новой морской свинки, не мѣшая зернистому перерожденію.

Бордэ значительно разработалъ этотъ вопросъ и пришелъ къ тому результату, что Пфейфферовское явленіе обязано дѣйствію двухъ веществъ. Одно изъ нихъ находится въ нагрѣтыхъ до 55°—56°, (или инымъ путемъ лишенныхъ возможности самостоятельно вызывать зернистое перерожденіе) серумъ и брюшной жидкости морской свинки, вакцинированной противъ холеры.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895. T. IX, p. 433.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1895, p. 462.

Вещество это выдерживаетъ вышеупомянутую температуру и теряетъ свою способность только послѣ нагрѣванія до 68°—70°. Второе изъ этихъ веществъ, находящееся въ брюшной лимфѣ или въ кровяной сывороткѣ свѣжей морской свинки, разрушается, наоборотъ, при 55°—56° и есть не что иное, какъ обыкновенный цитазъ (или алексинъ), свойственный жидкостямъ нормальныхъ животныхъ.

Итакъ, факты приведенные нами относительно Пфейфферовскаго явленія въ жидкостяхъ иммунизированныхъ животныхъ, объясняются слѣдующимъ образомъ. Брюшной экссудатъ или кровяная сыворотка этихъ животныхъ въ свѣжемъ видѣ легко вызываютъ зернистое превращеніе, потому что въ этихъ жидкостяхъ соединены оба необходимыхъ для этого вещества.

Но, такъ какъ микроцитазъ — вещество очень неустойчивое, разрушающееся отъ времени и отъ нагрѣванія до 55°—56°, то жидкости иммунизированныхъ животныхъ очень легко теряютъ его. Поэтому кровяная сыворотка внѣ организма черезъ нѣкоторое время становится неспособной превращать вибрионы въ зерна. Когда-же къ ней прибавляютъ немного цитаза, находящагося въ кровяной сывороткѣ или въ брюшной лимфѣ новой морской свинки, то превращеніе происходитъ съ большой быстротой.

Такимъ образомъ, серуму иммунизированныхъ животныхъ, ставшему недѣйствительнымъ, возвращаютъ его способность вызывать Пфейфферовское явленіе. Объясненіе это, формулированное Бордэ, соотвѣтствуетъ совокупности всѣхъ извѣстныхъ фактовъ и стало общепринятымъ.

Такъ какъ жидкости иммунизированныхъ животныхъ, ставшія неспособными превращать вибрионы въ зерна, сохраняютъ свою способность останавливать подвижность этихъ микробовъ и скупивать ихъ, то возникаетъ вопросъ: не необходимо-ли агглютинативное вещество — малочувствительное къ высокой температурѣ для производства Пфейфферовскаго явленія. И дѣйствительно, нѣкоторое время можно было думать, что явленіе это обязано микроцитазу, дѣйствующему на вибрионы, подвергнувшіеся сначала вліянію агглютинативнаго вещества.

Послѣднее выдерживаетъ нагрѣваніе до 55°—56° и разрушается только при болѣе высокихъ температурахъ; оно сохраняется въ серумѣ долго послѣ полного исчезновенія цитаза.

Аналогія несомнѣнна между агглютинативнымъ веществомъ жидкостей животныхъ, приобрѣтшихъ иммунитетъ и предохранительнымъ веществомъ тѣхъ-же жидкостей, выдерживающимъ высокія температуры, и однако эти два вещества не тождественны.

Цѣлый рядъ фактовъ, съ которыми мы не замедлимъ познакомить читателя, несомнѣнно доказываютъ это. Серумъ можетъ быть очень агглютинативенъ, не будучи въ состояніи превратить вибрионы въ зерна, и наоборотъ. Вещество, способствующее Пфейфферовскому явленію и находящееся въ жидкостяхъ иммунизированныхъ морскихъ свинокъ, есть не что иное, какъ „фиксаторъ“, сходный съ тѣмъ, который былъ уже описанъ нами въ серумахъ животныхъ, привыкшихъ резорбировать различные клѣточные элементы. Какъ и при этомъ резорбированіи, фиксаторы также специфичны и при разрушеніи микробовъ. Такъ, фиксаторъ, способствующій зернистому превращенію, не только отличается отъ фиксаторовъ сенсibiliзирующихъ красные шарики и сѣмянные тѣла, но отличается также отъ фиксаторовъ, вызывающихъ чувствительность другихъ бактерій. Специфичность эта была обнаружена и изучена Пфейфферомъ, установившимъ, что она можетъ служить для распознаванія бактеріальныхъ видовъ. Серумъ свинки, иммунизированной противъ холернаго вибриона, вызываетъ чувствительность этихъ вибрионовъ исключительно противъ дѣйствія микроцитаза. Даже такіе сосѣдніе вибрионы, какъ напр. многіе водные, нечувствительны къ фиксатору антихолернаго серума. Съ другой стороны, серумы, полученные послѣ впрыскиванія этихъ водныхъ вибрионовъ, не въ состояніи вызвать зернистое превращеніе холернаго вибриона.

Когда одному и тому-же животному прививаютъ нѣсколько видовъ вибрионовъ, то полученный серумъ или брюшная жидкость вызываютъ Пфейфферовское явленіе со всѣми этими привитыми видами вибрионовъ.

Такой антивибрионный серумъ заключаетъ одинъ только цитазъ противъ вибрионовъ, но столько различныхъ фиксаторовъ, сколько было привитыхъ видовъ.

Когда, подъ вліяніемъ жидкостей организма иммунизированныхъ животныхъ, сильному зернистому превращенію подвергаются вирулентные вибрионы, то это служитъ очень драгоцѣннымъ указаніемъ совместнаго присутствія цитаза и специфическаго фиксатора. Какъ было сказано въ началѣ описанія приобрѣтеннаго иммунитета морскихъ свинокъ противъ холернаго вибриона, Пфейфферовское явленіе обнаруживается въ перитонеальной жидкости этихъ животныхъ уже черезъ короткое время послѣ прививки вибрионовъ (черезъ 5—20 минутъ).

Это доказываетъ, что въ ней дѣйствительно соединены оба вещества и что фиксаторъ и цитазъ растворены въ плазмѣ экску-

дата. Наблюдается-ли тоже и во вѣхъ частяхъ тѣла иммунизированныхъ животныхъ?

Если вмѣсто брюшной полости мы введемъ холерный вибрионъ въ подкожную клѣтчатку или въ переднюю камеру глаза, то Пфейфферовскаго явленія вовсе не произойдетъ. Изолированные или соединенные маленькими кучками вибрионы не претерпѣваютъ зернистаго превращенія; они хорошо сохраняютъ свою нормальную форму вибрионовъ и остаются живыми гораздо дольше, чѣмъ въ брюшной полости. Наблюдаются такіе вибрионы, которые живутъ еще 24 часа послѣ прививки подъ кожу и нѣсколько дней (4—6) въ передней камерѣ глаза. Когда вводятъ холерный вибрионъ въ отекъ лапы, вызванный замедленіемъ кровообращенія, то Пфейфферовское явленіе также не наблюдается и вибрионы остаются живыми довольно долго. Факты эти, конечно, указываютъ на то, что въ жидкости пассивнаго отека, также какъ и въ глазной влагѣ или въ подкожной клѣтчаткѣ, не находится обонхъ веществъ, необходимыхъ для зернистаго превращенія. Но отсутствуютъ-ли они оба, или только одно изъ нихъ?

Вопросъ этотъ легко разрѣшить съ помощью прибавленія къ названному жидкостямъ серума новыхъ морскихъ свинокъ, который самъ по себѣ не въ состояніи произвести Пфейфферовскаго явленія. Бордэ¹⁾ сдѣлалъ эти опыты и пришелъ къ тому выводу, что жидкость пассивнаго отека иммунизированной морской свинки, смѣшанная съ новымъ серумомъ, превращаетъ холернаго вибриона въ зерна. Это происходитъ только въ меньшей степени, чѣмъ подъ влияніемъ серума нагрѣтаго до 55°—56° той-же иммунизированной свинки и также добавленнаго новымъ серумомъ.

Мы имѣемъ, слѣдовательно, право заключить, что отечная жидкость не заключаетъ цитаза, но содержитъ извѣстное количество холернаго фиксатора, однако, меньшее, чѣмъ кровяная жидкость. Что-же касается глазной влаги иммунизированныхъ животныхъ, то аналогичные опыты доказали, что она не заключаетъ ни одного изъ двухъ веществъ, необходимыхъ для производства Пфейфферовскаго явленія.

Факты, въ общихъ чертахъ изложенные мною, приводятъ къ слѣдующей точкѣ зрѣнія. У животнаго, иммунизированнаго противъ холернаго вибриона, микроцитазъ находится въ брюшномъ

¹⁾ Contribution à l'étude du sérum chez les animaux vaccinés. Annales de la Soc. r. des Sciences naturelles et médicales de Bruxelles, 1895, T. IV.

экссудатъ, но не переходитъ ни въ жидкость пассивнаго отека, ни въ глазную влагу. Холерный фиксаторъ также находится въ перитонеальной жидкости и переходитъ въ отекъ, но не проникаетъ въ глазную влагу. Это указываетъ на то, что микроцитазъ находится въ жидкостяхъ, богатыхъ лейкоцитами и отсутствуетъ въ тѣхъ, которыя заключаютъ мало или вовсе не заключаютъ этихъ клѣтокъ.

Введеніе вибрионовъ въ брюшную полость иммунизированныхъ морскихъ свинокъ тотчасъ вызываетъ Пфейфферовское явленіе и въ то-же время производитъ исчезновеніе большинства лейкоцитовъ изъ брюшной лимфы. Мы уже нѣсколько разъ имѣли случай говорить объ этомъ фаголизѣ, такъ какъ онъ происходитъ вслѣдствіе впрыскиванія въ брюшную полость крови, сѣмянныхъ тѣлъ и различныхъ жидкостей.

Фаголизъ тѣмъ сильнѣе, чѣмъ больше количество впрыснутой жидкости и чѣмъ больше отличается ея температура отъ нормальной температуры брюшной полости.

Піераллини ¹⁾ изучалъ въ моей лабораторіи фаголизъ въ брюшной полости морской свинки и пришелъ къ нѣсколькимъ, стоящимъ вниманія заключеніямъ.

Изъ всѣхъ употребленныхъ имъ жидкостей, какъ вода, бульонъ, фильтрованная микробная культура и физиологическій растворъ поваренной соли, послѣдняя вызываетъ наименѣе сильный фаголизъ, хотя еще и достаточно явный. Тотчасъ послѣ впрыскиванія жидкостей, количество лейкоцитовъ въ брюшной лимфѣ очень значительно уменьшается, и клѣтки эти можно найти соединенными въ кучки на сальникѣ.

Многія изъ нихъ обнаруживаютъ явные признаки ослабленія и частичнаго разрушенія. Рядомъ съ лейкоцитами находятся фибринныя массы; это подтверждаетъ, что часть лейкоцитовъ подверглась сильному поврежденію и выпустила фибринъ-ферментъ, вызвавшій свертываніе фибрина. Когда Піераллини впрыскивалъ жидкости, заключающія суспендированныя красящія вещества въ порошокъ, какъ тушь или киноварь, то онъ видѣлъ, что вещества эти скоплялись на сальникѣ, который окрашивался въ черный или красный цвѣтъ. Микроскопическое изслѣдованіе обнаруживало слабый фагоцитозъ и множество свободныхъ красящихъ зеренъ среди фибринныхъ волоконъ.

Лейкоциты, высвобождающіе фибринъ-ферментъ во время этого

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, T. XI, p. 308.

фаголиза, могутъ точно также выдѣлять извѣстное количество своего микроцитаза. Послѣдній, переходя въ брюшную жидкость, и вызываетъ Пфейфферовское явленіе. Если предположеніе это вѣрно, то устраненіе фаголиза должно бы мѣшать зернистому перерожденію вибрионовъ. Гипотезу эту не трудно провѣрить, такъ какъ мы имѣемъ средство помѣшать или по крайней мѣрѣ значительно уменьшить фаголизъ. Въ работѣ, выполненной въ лабораторіи Пфейффера, Исаевъ ¹⁾ показалъ, что впрыскиваніе физиологической воды, бульона, мочи и т. д., возбуждаетъ лейкоциты и притягиваетъ значительное количество ихъ въ брюшную полость. Легко было предвидѣть, что такое впрыскиваніе уменьшитъ фаголизъ. И въ самомъ дѣлѣ, если сначала впрыснуть нѣсколько кубическихъ сантиметровъ физиологической воды или свѣжаго бульона въ брюшную полость морской свинки и на слѣдующій день повторить ту же операцію, то можно удостовѣриться, что фаголизъ гораздо слабѣе, чѣмъ послѣ перваго впрыскиванія. Пиераллини, повторившій эти опыты, наблюдалъ, что фагоцитозъ красящихъ зеренъ гораздо полнѣе у морскихъ свинокъ, подготовленныхъ предварительнымъ впрыскиваніемъ въ брюшную полость. Въ этомъ случаѣ количество фибрина на сальникѣ гораздо слабѣе и всѣ происходящія при этомъ явленія вообще показываютъ, что поврежденіе лейкоцитовъ у этихъ морскихъ свинокъ очень ослаблено.

Намъ удалось установить, что въ томъ случаѣ, когда фаголизъ ослабленъ такимъ образомъ, Пфейфферовское явленіе не воспроизводится или-же обнаруживается въ очень слабой степени. Если опытъ удался, то жидкость, взятая изъ брюшной полости морской свинки, подготовленной каканунѣ и привитой холерной культурой, непрозрачна и густа какъ гной. Она заключаетъ множество хорошо сохраненныхъ лейкоцитовъ, большое число которыхъ уже черезъ нѣсколько минутъ наполняются вибрионами. Плазма этого эксудата заключаетъ много вибрионовъ, сохранившихъ свой нормальный видъ и, за немногими исключеніями, не превращенныхъ въ зерна.

Немного позже не остается вовсе свободныхъ вибрионовъ: всѣ они внутри лейкоцитовъ.

Пфейфферъ ²⁾ возсталъ противъ вышеприведенныхъ мною фактовъ, потому что ему никогда не удавалось помѣшать зер-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, T. XIV, p. 287.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1896, p. 120.

вистому перероженію вибрионовъ, не смотря на предварительное впрыскиваніе хлористаго натрія. Абель¹⁾, повторившій тѣ же опыты, высказываетъ среднее мнѣніе: въ то время какъ у морскихъ свинокъ, подготовленныхъ впрыскиваніямъ наканунѣ, онъ наблюдалъ зернистое превращеніе части вибрионовъ, другая часть ихъ становилась добычей лейкоцитовъ.

Дѣло въ томъ, что устраненіе фаголиза требуетъ особенныхъ условій: впрыскиваемый бульонъ долженъ быть свѣже-приготовленнымъ и нагрѣтымъ до 37°—39° до введенія въ брюшную полость. Даже при такихъ предосторожностяхъ случается иногда, что опытъ не хорошо удается. Дѣлая его, слѣдуетъ руководствоваться видомъ брюшной жидкости, которую берутъ съ помощью маленькихъ стеклянныхъ трубочекъ. Если жидкость, проникающая въ трубку, прозрачна или же мутна, то это указываетъ на то, что произошелъ фаголизъ, несмотря на подготовительное впрыскиваніе. Опытъ хорошо удается, въ случаѣ когда брюшной экссудатъ очень мутенъ и походить на гной.

Такъ какъ очень существенно установить совмѣстное устраненіе Пфейфферовскаго явленія и фаголиза, то я просилъ Гарнье²⁾ выполнить новыя опыты съ цѣлью окончательно рѣшить этотъ вопросъ. Онъ испробовалъ цѣлый рядъ жидкостей для предварительной подготовки животныхъ и показалъ, что свѣжій бульонъ даетъ наилучшіе результаты. У морскихъ свинокъ, у которыхъ удалось свести фаголизъ до минимума, фагоцитозъ наступалъ тотчасъ послѣ впрыскиванія вибрионовъ. Уже отъ двухъ до пяти минутъ вслѣдъ за тѣмъ, множество микробовъ находилось внутри лейкоцитовъ; свободные же микробы въ то время были малочисленны и не претерпѣвали Пфейфферовскаго превращенія.

Гарнье присоединяетъ къ своей статьѣ фотографическіе снимки лейкоцитовъ, переполненныхъ вибрионами, видъ которыхъ долженъ убѣдить наиболѣе скептическаго читателя. Со времени появленія этой статьи не было высказано ни одного возраженія, такъ что вопросъ объ устраненіи зернистаго превращенія вибрионовъ можетъ считаться окончательно установленнымъ. Я, впрочемъ, показалъ это многимъ наблюдателямъ, которые могли удостовѣриться въ дѣйствительности этого факта. Итакъ, слѣдуетъ признать, что Пфейфферовское явленіе происходитъ въ брюшной

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie. 1896, P. XX, p. 761.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, T. XI, p. 767.

полости только подъ условіемъ фаголиза. И такъ какъ въ виду этого очень вѣроятно, что микроцитазъ, необходимый для превращенія вибрионовъ, высвобождается изъ поврежденныхъ лейкоцитовъ, то слѣдуетъ провѣрить это предположеніе рядомъ другихъ опытовъ.

Если гипотеза эта вѣрна, то Пфейфферовское явленіе не должно было-бы совершаться въ тѣхъ частяхъ тѣла, гдѣ нѣтъ или почти нѣтъ преобладающихъ лейкоцитовъ. Условія эти могутъ быть выполнены при вприскиваніи холерныхъ вибрионовъ въ подкожную клѣтчатку или въ переднюю камеру глаза морскихъ свинокъ, хорошо вакцинированныхъ противъ холернаго вибриона. При этихъ условіяхъ вибрионы сохраняютъ свою нормальную форму и никогда не превращаются въ зерна, какъ мнѣ удалось показать это въ своей работѣ о внѣклеточномъ разрушеніи холерныхъ вибрионовъ.

Пфейфферъ возражалъ противъ этого результата, утверждая, что подъ кожей вакцинированной морской свинки правильнымъ образомъ происходитъ зернистое превращеніе, хотя слабѣе и позже, чѣмъ въ брюшной полости.

Противорѣчіе между опытами Пфейффера и моими объясняется слѣдующимъ образомъ.

Когда прививаютъ вибрионы въ подкожную клѣтчатку или когда берутъ образовавшійся въ ней эксудатъ, то иногда производятъ при этомъ маленькія кровозліянія; это вызываетъ освобожденіе извѣстнаго количества микроцитаза изъ лейкоцитовъ, находящихся въ кровозліяніи и также выдѣляющихъ въ излившуюся кровь часть своего фибринъ-фермента. Когда опытъ удастся, т. е. когда не происходитъ никакого кровозліянія во время оперирования, то эксудатъ подкожной клѣтчатки содержитъ одни нормальные вибрионы, безъ слѣда Пфейфферовскаго явленія въ жидкости.

Если бы настоящей причиной приобретеннаго иммунитета было внѣклеточное зернистое превращеніе вибрионовъ, то отсутствіе этого явленія въ подкожной клѣтчаткѣ вакцинированныхъ морскихъ свинокъ должно было бы привести къ смерти.

Въ дѣйствительности же ничего подобнаго не происходитъ и животное отлично выдерживаетъ прививку вибрионовъ. Выводъ этотъ однако допускаетъ серьезное возраженіе. Такъ какъ въ большинствѣ случаевъ холерный вибрионъ, привитый подъ кожу, не въ состояніи вызвать смертельной инфекціи даже у новыхъ, не вакцинированныхъ свинокъ, то примѣръ этотъ надо отнести къ

естественному иммунитету. Въ дѣйствительности же этотъ родъ иммунитета можетъ зависѣть отъ другихъ причинъ, чѣмъ приобрѣтенная невосприимчивость.

Чтобы отвѣтить на это возраженіе, пришлось выбрать такую расу вибрионовъ, которая была бы способна убивать при подкожномъ впрыскиваніи.

Мениль ¹⁾ взялся въ моей лабораторіи выполнить опыты съ вибриономъ Массаяу, признаннымъ нѣкоторыми наблюдателями за холеровиднаго вибриона.

Привитой подъ кожу новыхъ морскихъ свинокъ, онъ вызываетъ образованіе отека, въ которомъ кишатъ микробы; вскорѣ они распространяются въ организмъ и убиваютъ его въ 24 часа. Но однако, вибрионы эти, впрыснутые подъ кожу хорошо вакцинированной морской свинки, вполне переносятся ею, безъ малѣйшаго Пфейфферовскаго явленія. При этихъ условіяхъ, часть вибрионовъ сначала соединяется въ кучки, хотя остается довольно значительная часть изолированныхъ и свободныхъ микробовъ.

Черезъ нѣсколько часовъ послѣ прививки — число скопленій уменьшается; изолированные вибрионы становятся многочисленнѣе, что указываетъ на извѣстное приспособленіе микроба къ средѣ, въ которой онъ находится. Но вибрионы никогда не превращаются въ зерна, пока они остаются свободными въ экссудатѣ подкожной кѣтчатки.

Салимбени ²⁾, въ работѣ, выполненной въ моей лабораторіи, хотѣлъ убѣдиться, происходитъ ли Пфейфферовское явленіе въ подкожной кѣтчаткѣ лошади, усиленно иммунизированной противъ холернаго вибриона. Животному этому въ теченіи 14 мѣсяцевъ прививали его въ значительномъ количествѣ и серумъ крови очень сильно и быстро превращалъ вибрионовъ въ зерна. Но тѣмъ не менѣе, не смотря на столь благоприятныя условія для Пфейфферовскаго явленія, послѣднее никогда не происходило подъ кожей лошади. Впрыснутые вибрионы черезъ короткое время становились совершенно неподвижными, но сохраняли свою форму и жили въ теченіе нѣсколькихъ часовъ. Экссудатъ, взятый черезъ 48 часовъ послѣ прививки, давалъ еще культуру холернаго вибриона.

Такъ какъ въ переднюю глазную камеру легче ввести холерные вибрионы, чѣмъ подъ кожу, не производя кровозліянія и такъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 375.

²⁾ Id. 1898. т. XII, стр. 199.

какъ глазная влага не содержитъ фиксатора, то Пфейфферъ самъ могъ убѣдиться въ отсутствіи зернистаго превращенія въ ней. Наблюденіе этого факта не представляетъ никакого затрудненія, и можно видѣть въ теченіе долгаго времени, какъ свободные и вполнѣ подвижные вибрионы быстро двигаются въ глазной влагѣ.

Глазной эксудатъ заключаетъ много такихъ живыхъ вибрионовъ и сдѣланные изъ нея посѣвы проростають даже тогда, когда жидкость взята изъ глаза черезъ нѣсколько дней послѣ прививки.

Совокупность всѣхъ этихъ тщательно установленныхъ фактовъ вполнѣ доказываетъ, что микроцитазъ въ жидкостяхъ живого животнаго находится только тамъ, гдѣ есть много предсуществующихъ лейкоцитовъ и при условіи болѣе или менѣе сильнаго фаголиза. Выводъ этотъ можно подтвердить опытомъ, имѣющимъ рѣшающее значеніе. Если хорошо вакцинированной противъ холернаго вибриона морской свинкѣ, серумъ которой *in vitro* очень быстро производитъ Пфейфферовское явленіе, впрыснуть эмульсію этихъ микробовъ прямо въ вену, то послѣдніе не претерпѣвають зернистаго перерожденія.

Опытъ этотъ былъ выполненъ и описанъ Бордэ¹⁾. Впрыснувъ въ яремную вену хорошо вакцинированной противъ холернаго вибриона морской свинки эмульсію этого микроба, онъ вскрылъ животное черезъ полчаса и нашелъ въ крови сердца вибрионы, неизмѣнившіе свою форму и способные окрашиваться метиленовой синькой. Посѣвы изъ крови сердца, изъ печени и селезенки дали культуры этихъ вибрионовъ. У другой, гипервакцинированной къ этому микробу и привитой тѣмъ же способомъ морской свинки, кровь, взятая вскорѣ (4—15 мин.) затѣмъ, содержала, какъ было видно на препаратахъ, окрашенныхъ метиленовой синькой, хорошо окрашенные вибрионы, неизмѣнившіе своей формы и совершенно неповрежденные.

Это служитъ наиболѣе прямымъ доказательствомъ отсутствія Пфейфферовскаго явленія въ кровяной жидкости живого животнаго, имѣющаго очень сильно развитую искусственную невосприимчивость. Неизмѣнившіе форму вибрионы находились внутри лейкоцитовъ.

Левадити²⁾ повторилъ эти опыты у меня въ лабораторіи. Онъ разнообразилъ условія, при которыхъ впрыскивалъ вибрионы

¹⁾ Annales de la Société des Sc. med. et nat. de Bruxelles. 1895, т. IV.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

въ кровяные сосуды. Иногда ему удавалось наблюдать фаголизъ лейкоцитовъ въ крови и ихъ почти полное исчезновеніе изъ периферическаго кровообращенія.

Въ этихъ случаяхъ поврежденные лейкоциты скоплялись въ легочныхъ капиллярахъ, при чемъ множество ихъ окружало массу вибрионовъ, превращенныхъ въ зерна. Но фаголиза можно легко избѣгнуть, подготовивши животныхъ впрыскиваніемъ физиологической воды или бульона. При этихъ условіяхъ фагоциты остаются въ кровяномъ потокѣ и вскорѣ поглощаютъ вибрионовъ. Но, въ то время какъ вибрионы, остающіеся еще свободными въ кровяной плазмѣ, сохраняютъ неприкосновенными свою форму и способность окрашиваться, тѣ изъ нихъ, которые заключены внутри микрофаговъ, большею частью превращены въ зерна. Быстрота, съ которой фагоциты эти поглощаютъ и видоизмѣняютъ вибрионовъ — по истинѣ удивительна.

Итакъ, въ этомъ случаѣ, представляющемъ намъ типичный примѣръ реакціи организма при приобретенномъ иммунитѣ, мы видимъ очень рѣзкій и почти мгновенный фагоцитозъ. Процессъ этотъ тотъ же, какъ и описанный нами у вакцинированныхъ морскихъ свинокъ, у которыхъ фаголизъ отсутствовалъ вслѣдствіе подготовительныхъ впрыскиваній. Въ подкожной клѣтчаткѣ и въ передней камерѣ глаза, гдѣ Пфейфферовское явленіе постоянно отсутствуетъ, фагоцитозъ слѣдуетъ своему обыкновенному пути и приводитъ къ уничтоженію вибрионовъ. Результатъ этотъ былъ много разъ подтвержденъ, какъ это видно изъ работъ Борда, Мениля и Салимбени.

Стоитъ только сравнить распространенность Пфейфферовскаго явленія съ фагоцитозомъ у животныхъ иммунизированныхъ противъ холернаго вибриона, чтобы убѣдиться въ ограниченности перваго явленія и въ общности второго. Можно было бы противопоставить этому послѣднему выводу отсутствіе поглощенія вибрионовъ въ брюшной жидкости морскихъ свинокъ иммунизированныхъ, но не предохраненныхъ противъ фаголиза.

Когда, вскорѣ послѣ впрыскиванія вибрионовъ въ брюшную полость, изъ нея вытягиваютъ немного перитонеальнаго эксудата помощью тоненькой трубочки, то, дѣйствительно, наблюдаютъ одно только очень сильное Пфейфферовское явленіе; фагоцитозъ же почти или вполнѣ отсутствуетъ. Но этотъ способъ не удовлетворителенъ. Для того, чтобы составить себѣ понятіе о томъ, что дѣйствительно происходитъ въ брюшной полости, необходимо вскрыть животное и тщательно осмотрѣть брюшину и особенно сальникъ.

Какъ было показано сначала Максомъ Груберомъ ¹⁾, а позднѣе Кантакузеномъ ²⁾, сальникъ въ этомъ случаѣ покрытъ толстымъ слоемъ, содержащимъ большое количество лейкоцитовъ, часть которыхъ наполнена вибрионами. Кромѣ того, слой этотъ заключаетъ массу вибрионовъ, отчасти превращенныхъ въ зерна, отчасти агглютинированныхъ или изолированныхъ и неизмѣнившихъ своей формы вибриона. Съ теченіемъ времени фагоцитозъ становится все болѣе и болѣе рѣзкимъ, такъ что невозможно отрицать его существованія или же приписывать ему второстепенную роль.

Мы видѣли, что устраненіе Пфейфферовскаго явленія въ брюшной полости и въ крови или же полное отсутствіе его въ подкожной кѣтчаткѣ и въ передней глазной камерѣ, нисколько не лишало вакцинированную свинку ея приобрѣтеннаго иммунитета. Она отлично выноситъ прививку вибрионовъ, при чемъ послѣдніе въ жидкостяхъ ея не превращаются въ зерна. И однако превращеніе это существуетъ, но исключительно внутри фагоцитовъ. Какъ было уже изложено относительно естественной невосприимчивости (глава VI, VII), поглощенные микрофагами вибрионы почти тотчасъ претерпѣваютъ въ нихъ совершенно сходное измѣненіе формы, съ тѣмъ, которое наблюдается при настоящемъ Пфейфферовскомъ явленіи. Микрофаги часто наполнены множествомъ зеренъ, происшедшихъ изъ поглощенныхъ вибрионовъ, которые вскорѣ совершенно перевариваются.

Этотъ постоянный при фагоцитозѣ вибрионовъ фактъ даетъ намъ еще лишнее доказательство микрофагнаго происхожденія микроцитаза.

Если Пфейфферовское явленіе представляетъ только частный случай, при которомъ зернистое перерожденіе вибрионовъ происходитъ въ жидкости, содержащей микроцитазъ, то совершенно естественно, что устраненіе его не влечетъ за собою смертельной инфекціи предохраненныхъ животныхъ. Наоборотъ, если столь распространенная фагоцитарная реакція играетъ дѣйствительно существенную роль въ приобрѣтенномъ иммунитетѣ, то все, что мѣшаетъ ей, должно въ то же время нарушать и невосприимчивость. Съ цѣлью разрѣшить эту задачу (Кантакузенъ ³⁾) предпринялъ въ моей лабораторіи подробное изслѣдованіе на этотъ счетъ.

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift, 1896, стр. 277 и 310.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 273.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 288.

Онъ установилъ, что впрыскиваніе опиума въ несмертельной дозѣ наркотизируетъ морскую свинку и въ то же время оставяляетъ подвижность лейкоцитовъ.

Если подъ кожу вакцинированной морской свинки ввести маленькія стеклянныя трубочки съ холерными вибрионами, то у ненаркотизированнаго животнаго онѣ наполняются множествомъ лейкоцитовъ. У морской же свинки, получившей опиумъ, введенныя трубочки въ теченіи нѣсколькихъ часовъ не заключаютъ лейкоцитовъ и клѣтки эти пропикаютъ въ нихъ только позднѣе. Итакъ, когда Кантакузень впрыскивалъ въ брюшную полость прочно вакцинированной морской свинки большую дозу холернаго вибриона, то животное легко выносило прививку. Но свинки эти, подверженныя вліянію опиума, умирали отъ такой же дозы вибрионовъ.

Несмотря на значительное расширеніе и гиперемію сосудовъ и на сильное увеличеніе количества лейкоцитовъ крови, въ первые часы послѣ впрыскиванія опиума у наркотизированныхъ животныхъ не происходитъ діapedеза. Только позднѣе (черезъ 5—6 часовъ послѣ впрыскиванія) въ брюшной полости начинаютъ появляться лейкоциты. Вибрионы пользуются періодомъ бездѣйствія фагоцитовъ и размножаются, сохраняя свою подвижность и способность окрашиваться основными анилиновыми красками. Когда запоздалые лейкоциты притекаютъ въ брюшную полость, они находятъ ее уже наводненной массой вибрионовъ. Несмотря на это, лейкоциты, а именно микрофаги, поглощаютъ громадное количество микробовъ. Это, однако, не мѣшаетъ гибели морскихъ свинокъ, хотя и наступающей нѣсколько часовъ позднѣе, чѣмъ у не предохраненныхъ свидѣтелей.

Въ минуту смерти, эксудатъ не содержитъ больше свободныхъ вибрионовъ, такъ какъ всѣ они поглощены микрофагами, внутри которыхъ подверглись зернистому превращенію. При вскрытіи животнаго, на сальникѣ наблюдается большое количество маленькихъ вибрионовъ, никогда не встрѣчающихся у не наркотизированныхъ животныхъ.

Итакъ, достаточно было только на нѣсколько часовъ замедлить фагоцитарную реакцію для того, чтобы прочно вакцинированныя морскія свинки погибли отъ вибрионовъ. Понятно, что въ виду такого результата можно, не колеблясь, приписать фагоцитозу гораздо болѣе существенную роль въ приобрѣтенной невосприимчивости, чѣмъ Пфейфферовскому явленію.

Изученіе другихъ болѣзней, вызванныхъ вибрионами, только

подтверждаетъ общіе выводы, вытекающіе изъ подробнаго изслѣдованія внутреннихъ процессовъ приобретенной невосприимчивости къ холерному вибриону. Мы должны здѣсь напомнить читателю открытіе Беринга и Нисэна очень рѣзкой бактерицидной способности кровяной сыворотки морскихъ свинокъ, предохраненныхъ [противъ Гамалѣвскаго вибриона. Въ тѣ времена, когда впервые былъ найденъ этотъ фактъ, можно было думать, что способность крови убивать вибрионы могла одна, сама по себѣ, объяснить приобретение иммунитета.

Но сравнительное изученіе явленій, происходящихъ внѣ живого организма и внутри его—вскорѣ доказало неосновательность этой гипотезы.

Въ то время какъ вибрионы, посѣянные въ серумъ гипервакцинированныхъ морскихъ свинокъ, погибаютъ въ немъ въ очень большомъ количествѣ, а иногда и вполне, тѣ же микробы, привитые въ подкожную клетчатку тѣхъ же животныхъ—остаются живыми въ теченіи нѣсколькихъ дней. Вибрионъ Гамалѣи гораздо менѣе холернаго склоненъ къ зернистому перерожденію и встрѣчается невидоизмѣненнымъ даже внутри лейкоцитовъ. Стѣдовательно, въ этомъ случаѣ нечего искать Пфейффероваго явленія.

Быстрое и сильное происходитъ разрушеніе Гамалѣвскаго вибриона *in vitro* въ кровяномъ серумѣ предохраненныхъ морскихъ свинокъ, и продолжительное выживаніе этихъ микробовъ въ живомъ организмѣ еще разъ показываетъ намъ, что не слѣдуетъ никогда отождествлять обѣ категоріи явленій. Съ другой стороны, фактъ этотъ даетъ новое доказательство того, что во время приготовления серума параллельно со свертываніемъ крови происходитъ другой процессъ, сообщающій серуму бактерицидную способность. Вполнѣ очевидно, что здѣсь, какъ и въ примѣрѣ холернаго вибриона, мы имѣемъ дѣло съ освобожденіемъ микроцитаза изъ разрушенныхъ или поврежденныхъ лейкоцитовъ. Дѣйствуя сообща со специфическимъ фиксаторомъ жидкостей, цитаазъ этотъ убиваетъ введенныхъ въ серумъ вибрионовъ. Въ живомъ же организмѣ, гдѣ микроцитаазъ не свободенъ, микробы, хотя и находятся подъ вліяніемъ фиксатора, тѣмъ не менѣе сопротивляются, пока не становятся добычей фагоцитовъ.

Въ изслѣдованіи, сообщенномъ мною на лондонскомъ международномъ гигиеническомъ конгрессѣ 1891 года ¹⁾, я показалъ,

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1891, т. V, стр. 465.

что фагоцитарная реакція очень сильна у морскихъ свинокъ, предохраненныхъ противъ вибриона Гамалѣи.

Прививка этого микроба въ подкожную клѣтчатку производитъ быстро смертельное заболѣваніе у новыхъ морскихъ свинокъ. У предохраненныхъ же животныхъ она вызываетъ образованіе обильнаго эксудата, въ которомъ многочисленные вибрионы вскорѣ натапливаются на сопротивленіе со стороны фагоцитовъ. Послѣдніе поглощаютъ живыхъ микробовъ, задерживая ихъ довольно долго внутри себя, но въ концѣ-концовъ всегда вполне перевариваютъ ихъ. Въ послѣдній періодъ этой борьбы, иногда внутри лейкоцитовъ находятъ вибрионовъ, превращенныхъ въ круглыя зерна. Именно съ этими клѣтками, наполненными поглощенными микробами, мы впервые удалось выполнить опытъ, который съ тѣхъ поръ часто повторяли съ тѣмъ же постояннымъ результатомъ.

Если у хорошо предохраненной морской свинки взять каплю подкожнаго эксудата, въ такое время, когда всѣ вибрионы съ нѣкоторыхъ поръ уже поглощены лейкоцитами и перенести ее въ видѣ висячей капли въ термостатъ при 35° — 37° , то можно удостовѣриться, что поглощенные вибрионы развиваются внутри фагоцитовъ, погибшихъ въ организмѣ. Вибрионы сначала переполняютъ лейкоциты и, продолжая размножаться, разрываютъ ихъ и распространяются въ жидкости висячей капли (фиг. 40 и 41). Опытъ этотъ доказываетъ, во-первыхъ, что вибрионы были поглощены живыми и во-вторыхъ, что плазма эксудата неспособна помѣшать ихъ дальнѣйшему развитію.

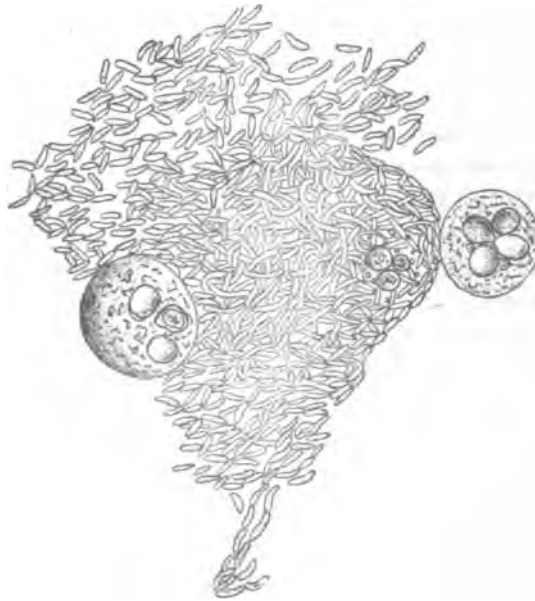
Познакомившись въ общихъ чертахъ съ главнѣйшими явленіями, происходящими съ вибрионами въ искусственно невоспринчивомъ организмѣ, намъ надо узнать — имѣетъ ли ихъ способъ разрушенія и исчезновенія общее значеніе? Вполнѣ естественно начать это изученіе со спирохетъ, такъ какъ онѣ во многихъ отношеніяхъ очень сходны съ вибрионами. Задача эта представляется легкой, особенно благодаря очень тщательной, недавно появившейся работѣ Савченко ¹⁾ относительно спирохеты Обермейера возвратнаго тифа. Мы уже знаемъ изъ сказаннаго въ 6-й главѣ, что спирохеты, заключенныя въ крови зараженныхъ этой болѣзнью, разрушаются макрофагами въ брюшной полости морскихъ свинокъ. Эти фагоциты и устанавливаютъ естественную

¹⁾ Русскій архивъ патологій и т. д. 1900, т. IX, стр. 584. Савченко и Мелкихъ, Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 503.

невосприимчивость морской свинки противъ паразита возвратнаго тифа. У морскихъ свинокъ, которымъ нѣсколько разъ вводили



Фиг. 40. Вибріоны (*V. Metchnikowi*), развившіеся внутри микрофага предохраненной свинки.



Фиг. 41. Вибріоны (*V. Metchnicowi*), развившіеся въ капль эксудата предохраненной свинки. Вибріоны разорвали микрофага и распространились въ жидкости.

кровь или серумъ, содержащіе спириллы, разрушеніе этихъ микробовъ производится иначе.

Когда Савченко вводилъ большое количество спирохетъ Обермейера въ брюшную полость такимъ образомъ подготовленныхъ морскихъ свинокъ, то наблюдалъ сходное съ Пфейфферовскимъ явленіемъ перерожденіе этихъ микробовъ.

Черезъ короткое время большая часть спирохетъ принимаетъ видъ очень тонкихъ спириллъ, склеенныхъ съ круглыми зернами. Измѣнившись такимъ образомъ, они теряли подвижность и скупивались. Здѣсь, слѣдовательно, несомнѣнно происходило внѣклеточное разрушеніе спириллъ, но оно обнаруживалось только въ брюшной полости.

Спириллы, впрыснутыя въ подкожную клетчатку подготовленныхъ морскихъ свинокъ, вызывали въ ней образованіе обильнаго и твердаго эксудата. Въ немъ встрѣчались лейкоциты, содержащіе спирохетъ, сохранявшихъ нормальную форму. Микробы эти находились исключительно въ макрофагахъ и не представляли никакихъ признаковъ Пфейфферовскаго явленія. Оно отсутствовало также и у новыхъ морскихъ свинокъ, которымъ было впрыснуто подъ кожу то же количество спириллъ. Только отекъ, образовавшійся на мѣстѣ прививки у этихъ животныхъ, былъ мягкій и исчезновеніе спириллъ, т. е. поглощеніе ихъ макрофагами, происходило значительно поздиѣе, чѣмъ у подготовленныхъ морскихъ свинокъ.

Въ этомъ отношеніи, слѣдовательно, существуетъ полная аналогія съ вибрионами: въ обоихъ случаяхъ зернистое перерожденіе подъ кожей отсутствуетъ и наблюдается поглощеніе микробовъ лейкоцитами эксудата; съ другой стороны, въ брюшной полости происходитъ Пфейфферовское явленіе. Вышеуказанная аналогія распространяется еще дальше. Такъ, Савченко удалось такъ же легко, какъ и съ вибрионами, устранить Пфейфферовское явленіе въ брюшной полости у морскихъ свинокъ, подготовленныхъ повторными прививками человѣческаго серума, богатаго спириллами. Для этого ему стоило наканунѣ опыта впрыснуть известное количество бульона въ брюшную полость своихъ предохраненныхъ свинокъ. Когда, черезъ 24 часа вслѣдъ за тѣмъ, онъ прививалъ имъ спириллы въ то же мѣсто, то послѣднія въ теченіи цѣлыхъ часовъ сохраняли свою подвижность, не обнаруживали никакого зернистаго перерожденія и въ концѣ-концовъ были поглощены цѣликомъ макрофагами.

Изъ этихъ наблюденій вытекаетъ, что спирохеты возвратнаго тифа въ организмъ морскихъ свинокъ, подготовленныхъ предварительными впрыскиваніями, подчиняются тѣмъ же законамъ, которые установлены относительно приобрѣтенной невосприимчивости противъ вибрионовъ. Спириллы поглощаются лейкоцитами и разрушаются внутри ихъ. Исключеніе представляютъ тѣ случаи, когда происходитъ фаголизъ, благодаря которому освобожденный цитазъ дѣйствуетъ на микробы внѣ лейкоцитовъ.

Открывъ зернистое перерожденіе вибрионовъ, Пфейфферъ, въ сотрудничествѣ съ нѣсколькими изъ своихъ учениковъ, принялся за разслѣдованіе степени распространенія этого явленія въ приобрѣтенной невоспримчивости. Онъ остановился на тифозномъ коккобациллѣ, относительно котораго напечаталъ очень подробную работу¹⁾, выполненную совмѣстно съ Коллэ. Исслѣдователи эти воспользовались открытіемъ, сдѣланнымъ Беймеромъ и Шейперомъ²⁾, Шантемессомъ и Видалемъ³⁾ и подтвержденнымъ другими учеными, относительно того, что лабораторныя животныя, какъ мышь и морская свинка, легко могутъ быть предохранены противъ смертельнаго заболѣванія, вызываемаго микробомъ брюшного тифа. Подобно тому какъ противъ экспериментальнаго зараженія морской свинки холернымъ вибриономъ, точно также и противъ тифознаго кокко-бацилла очень легко можно предохранить животныхъ прививкой несмертельной дозы живыхъ микробовъ, стерилизованными культурами или фильтрованными культурами. У мелкихъ лабораторныхъ животныхъ этимъ путемъ достигается очень рѣзко выраженная приобрѣтенная невоспримчивость. Изученіе явленій, происходящихъ въ предохраненномъ организмѣ, доказало вообще ихъ аналогію съ явленіями, описанными у вибрионовъ. Въ брюшной полости предохраненныхъ морскихъ свинокъ не происходитъ Пфейфферовскаго явленія въ строгомъ смыслѣ, т. е. только немногіе бациллы претерпѣваютъ зернистое перерожденіе, большинство же ихъ сохраняетъ палочковидную форму; тѣмъ не менѣе они, очевидно, сильно повреждены, такъ какъ становятся подвижными и болѣе или менѣе полностью агглютинируются. Однако микробы эти, посѣянные на питательныхъ средахъ, хорошо развиваются и даютъ обильныя культуры.

Итакъ, брюшная жидкость несомнѣнно дѣйствуетъ на тифознаго коккобацилла, но въ гораздо меньшей степени, чѣмъ дѣйствуетъ на холерные вибрионы брюшной эксудатъ морскихъ свинокъ предохраненныхъ противъ этого вибриона. Въ обоихъ случаяхъ происходитъ ясно выраженный фаголизъ, благодаря которому выдѣляется микроцитазъ; дѣйствіе послѣдняго не болѣе выражено относительно вибриона, чѣмъ относительно тифознаго бацилла. Это виѣкѣточное поврежденіе тифознаго кокко-бацилла въ брюшной полости легко можетъ быть устранено впрыскива-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XXI, стр. 203.

²⁾ Id., 1887, т. II, стр. 110.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 51.

ніемъ бульона, фізіологической воды или нормальнаго серума наканунѣ опыта. Какъ и въ случаѣ вибрионовъ и спирилль, устраненіе фаголиза въ то же время мѣшаетъ внѣклѣточному дѣйствію на тифозныхъ бацилль.

Такая же аналогія наблюдается въ явленіяхъ происходящихъ подъ кожей. Хотя эксудатъ и незначительно вредитъ тифознымъ коккобацилламъ, привитымъ въ подкожную клѣтчатку предохраненныхъ морскихъ свинокъ, но они, тѣмъ не менѣе, подвергаются до извѣстной степени агглютинаціи. Вредное вліяніе жидкостей здѣсь еще слабѣе, чѣмъ въ брюшной полости.

Но какъ и въ брюшной полости предохраненныхъ морскихъ свинокъ, подготовленныхъ впрыскиваніемъ бульона, также точно и въ эксудатѣ подкожномъ микробы уничтожаются фагоцитами. Въ обоихъ случаяхъ происходитъ очень сильный притокъ лейкоцитовъ, большею частью микрофаговъ. Клѣтки эти поглощаютъ и перевариваютъ кокко-бацилль, которые черезъ нѣкоторое время окончательно исчезаютъ. Микробы, поглощенные микрофагами, превращаются внутри ихъ въ зерна, совершенно сходныя съ тѣми, которые наблюдаются въ случаѣ холернаго вибриона. Въ этомъ отношеніи аналогія между обоими микробами полная.

Оппель ¹⁾ повторилъ въ своей лабораторіи изслѣдованія Кантакузена относительно дѣйствія опиума, тормозящаго фагоцитозъ. Результатъ получился тотъ же: подъ вліяніемъ наркоза, лейкоциты запаздывали, вслѣдствіе чего хорошо предохраненныя морскія свинки умирали отъ тифозной инфекціи. Тоже вытекаетъ и изъ опытовъ Вассерманна ²⁾. Морскія свинки, предохраненныя противъ тифознаго микроба, хорошо выдерживаютъ несомнѣнно смертельную для свидѣтелей дозу. Но, когда одновременно съ этою дозою микробовъ, имъ прививаютъ извѣстное количество (3 к. с.) серума, мѣшающаго фагоцитарной реакціи, то морскія свинки теряютъ невоспримчивость и умираютъ отъ тифа. Вассерманнъ употреблялъ сыворотку кроликовъ, подготовленныхъ серумомъ морскихъ свинокъ.

Такимъ образомъ приготовленный серумъ кроликовъ нейтрализуетъ дѣйствіе цитаза морскихъ свинокъ, но въ то же время, какъ показала Безрѣдка ³⁾, онъ выполняетъ нѣсколько другихъ функцій, а именно мѣшаетъ фагоцитозу. Слѣдовательно, приобрѣ-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1902, т. XVI.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 173.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

твенный иммунитетъ морскихъ свинокъ въ опытахъ Вассерманна былъ устраненъ главнымъ образомъ антифагоцитарной функціей. Опыты эти даютъ намъ новое доказательство важнаго значенія фагоцитарной реакціи при этомъ родѣ невосприимчивости. Это еще разъ подтверждаетъ аналогію между механизмомъ сопротивленія организма противъ тифознаго кокко-бацилла и холернаго вибриона.

Въ виду такой сильной аналогіи, бесполезно долѣе настаивать на подробностяхъ приобрѣтенной невосприимчивости животныхъ противъ экспериментальной болѣзни, вызываемой тифознымъ микробомъ. Обратимся къ другому примѣру, взятому изъ группы бациллъ. Мы считаемъ нужнымъ остановиться сначала на приобрѣтенной невосприимчивости противъ палочки снѣга гноя (*Bacillus pyocyaneus*), считавшагося въ теченіи цѣлаго ряда годовъ лучшимъ примѣромъ для изученія этого рода иммунитета.

Шаррэнъ ¹⁾ первый произвелъ экспериментальное заболѣваніе помощью этого микроба и напечаталъ нѣсколько замѣтокъ о приобрѣтенной невосприимчивости кролика къ палочкѣ снѣга гноя. Онъ доказалъ возможность предохраненія этихъ животныхъ не только живыми бациллами, но и продуктами ихъ культуры. Онъ преимущественно изучилъ кровяную сыворотку предохраненныхъ животныхъ сравнительно съ серумомъ новыхъ кроликовъ по отношенію къ развитію въ нихъ палочки снѣга гноя.

Шаррэнъ не наблюдалъ въ серумѣ предохранительныхъ кроликовъ бактерициднаго дѣйствія въ строгомъ смыслѣ слова и первый обратилъ вниманіе на нѣкоторыя измѣненія, претерпѣваемыя бациллами, развивавшимися въ такой средѣ.

Онъ замѣтилъ, что при этихъ условіяхъ не образуется красящаго вещества палочки снѣга гноя. Кромѣ того, въ сотрудничествѣ съ Роже (Roger), онъ показалъ, что палочка снѣга гноя въ серумѣ предохраненнаго кролика образуетъ комки, состоящіе изъ болѣе или менѣе длинныхъ цѣпочекъ, въ то время какъ въ сывороткѣ новаго кролика, чувствительнаго къ бацилле, послѣдній развивается въ видѣ нормальной, большею частью изолированной палочки.

Изъ этихъ опытовъ, сдѣланныхъ *in vitro*, Шаррэнъ вывелъ, что, подъ вліяніемъ жидкостей предохраненнаго организма, функ-

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1889, стр. 250, 330, 627. 1890, стр. 203, 332, 195.

ціи палочки снѣга гноя значительно ослабѣвають. Бушаръ ¹⁾ даже развилъ теорію приобретенной невосприимчивости, въ которой онъ отводитъ главную роль тому, что, микробъ, проникшій въ невосприимчивый организмъ, находится въ невозможности выдѣлять свои жидкіе продукты, мѣшающіе расширенію сосудовъ и, вслѣдствіе этого, выходу изъ нихъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Но сравнительное наблюденіе фактовъ, происходящихъ у кроликовъ, чувствительныхъ къ болѣзни снѣга гноя, и у такихъ, которые предохранены отъ нея, показываетъ, что объясненіе Бушара недопустимо.

Такъ, прививка палочки снѣга гноя подъ кожу уха новыхъ непрехожденныхъ кроликовъ вызываетъ сильную воспалительную реакцію со значительной гипереміей.

Выходеніе бѣлыхъ шариковъ наступаетъ поздно и фагоцитозъ совершается и опредѣляется только черезъ продолжительное время. Наоборотъ, при тѣхъ-же условіяхъ зараженія у предохраненныхъ кроликовъ гиперемія ушныхъ сосудовъ незначительна, но діapedезъ наступаетъ очень быстро и фагоцитозъ сразу обнаруживается. Слѣдовательно, быстрому стеченію лейкоцитовъ къ мѣсту борьбы мѣшаетъ вовсе не невозможность пройти сквозь стѣнки сосудовъ, изъ-за отсутствія расширенія послѣднихъ, а слабость положительной чувствительности; въ ней и заключается причина поздняго и неполнаго фагоцитоза.

Объясненіе это приложимо и къ другимъ случаямъ приобретенной невосприимчивости.

Мюллеръ ²⁾, въ болѣе недавнее время, настаивалъ на роли бактерицидной способности серума животныхъ, предохраненныхъ противъ болѣзни снѣга гноя.

По его мнѣнію, отрицательные результаты его предшественниковъ теряютъ всякое значеніе, потому что опыты ихъ были выполнены при доступѣ воздуха, въ то время какъ бактерицидная способность можетъ вполне проявляться только при отсутствіи свободнаго кислорода. Поэтому изслѣдователь этотъ сталъ сравнивать вліяніе бактерицидной способности серумовъ новыхъ и предохраненныхъ животныхъ на палочку снѣга гноя при анаэробныхъ условіяхъ. Опыты его показали, что дѣйствительно кровяная сыворотка предохраненныхъ животныхъ бактерициднѣе, чѣмъ у новыхъ кроликовъ. Но прежде чѣмъ вывести какое-бы

¹⁾ Les microbes pathogènes, Paris, 1892.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1900, т. XXVIII, стр. 577.

то ни было заключеніе изъ этого факта, слѣдуетъ поставить вопросъ: сравнимы-ли явленія, происходящія внѣ живого организма, съ тѣмъ, которыя совершаются внутри его?

Уже нѣсколько разъ было показано въ предыдущихъ главахъ, что кровяная сыворотка, добытая кровопусканіемъ, не можетъ быть отождествляема послѣ образованія сгустка съ плазмой циркулирующей крови, что совершенно бесполезно вновь возвращаться къ этому вопросу.

Чтобы составить себѣ мнѣніе о механизмѣ невосприимчивости въ живомъ организмѣ, слѣдуетъ наблюдать ходъ явленій внутри предохраненнаго животнаго и дѣлать выводы изъ наблюденій внѣ организма только послѣ строгой критики ихъ. Всѣ вышеприведенныя работы о невосприимчивости къ палочкѣ сизаго гноя грѣшатъ тѣмъ, что не слѣдовали этому правилу.

Послѣ открытія Пфейфферовскаго явленія у животныхъ, предохраненныхъ противъ холернаго вибриона, стали гораздо больше чѣмъ прежде обращать вниманіе на тѣ измѣненія, которыя происходятъ внутри искусственно невосприимчиваго организма. Вассерманнъ¹⁾ впервые сдѣлалъ попытку примѣнить открытіе Пфейффера къ палочкѣ сизаго гноя. Усиленной разновидностью этого микроба, онъ вызвалъ у морскихъ свинокъ смертельную экспериментальную болѣзнь, противъ которой, различными способами, предохранялъ этихъ животныхъ.

Онъ слѣдующимъ образомъ описываетъ явленія, наступающія въ брюшной полости предохраненныхъ свинокъ.

Вскорѣ послѣ впрыскиванія, палочки сизаго гноя становятся неподвижными, затѣмъ онѣ „разбухаютъ и таютъ какъ воскъ въ горячей водѣ. Какъ и при холерѣ, зернистое перерожденіе наблюдается только изрѣдка. Процессъ этотъ скорѣе напоминаетъ описанный Пфейфферомъ при экспериментальномъ тифѣ. Во всякомъ случаѣ явленіе растворенія происходитъ цѣликомъ въ жидкости эксудата безъ содѣйствія лейкоцитовъ“ (ст. 281). Повидимому мы имѣемъ дѣло съ родомъ ослабленнаго Пфейфферовскаго явленія, безъ зернистаго перерожденія, но съ потерей подвижности микробовъ. Такъ какъ Вассерманнъ ограничился наблюденіемъ брюшной жидкости, которая, какъ мы уже знаемъ, даетъ неполное представленіе о явленіяхъ приобретенной невосприимчивости, то Георгіевскій²⁾ взялся въ моей лабораторіи

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 263.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 308.

за болѣе полное изслѣдованіе этого примѣра. Съ этой цѣлью, онъ иммунизировалъ цѣлый рядъ морскихъ свинокъ живыми палочками синяго гноя; способъ этотъ вызываетъ очень прочный искусственный иммунитетъ. Изслѣдованіе брюшной жидкости этихъ предохраненныхъ свинокъ, взятой черезъ короткое время послѣ впрыскиванія бациллъ, показало, что послѣдніе стали неподвижными и до извѣстной степени агглютинировались. Они не превращаются въ зерна, но становятся нѣсколько короче и толще. Измѣненія эти наблюдаются во время фаголиза, когда въ брюшной жидкости встрѣчаются только рѣдкіе лейкоциты.

Послѣдніе вновь начинаютъ появляться въ брюшномъ эксудатѣ приблизительно черезъ два часа послѣ прививки бациллъ. Микробы всегда захватываются сначала микрофагами, частью превращаясь въ зерна. Черезъ небольшое число часовъ эксудатъ, содержащій множество лейкоцитовъ, совсѣмъ больше не заключаетъ свободныхъ бациллъ. Всѣ уже находятся внутри микрофаговъ.

И однако, если взять каплю такого эксудата и держать еѣ въ теченіи нѣсколькихъ часовъ при 37°, то видно, что палочки синяго гноя размножаются внутри погибшихъ внѣ организма фагоцитовъ. Такимъ образомъ развиваются колоніи палочекъ, что вполне доказываетъ, что послѣднія были поглощены живыми. Опытъ этотъ, слѣдовательно, совершенно сходенъ съ описаннымъ нами относительно вибриона Гамалѣи.

Даже черезъ болѣе продолжительное время, черезъ 24 или 30 часовъ послѣ впрыскиванія бациллъ, когда на препаратахъ брюшной жидкости уже нельзя было вовсе обнаружить присутствія микробовъ, изъ посѣва капли этого брюшного эксудата на питательныхъ средахъ, выростали еще отдѣльныя культуры палочки синяго гноя, способныя производить характерный пигментъ. Еще позднѣе, когда брюшной эксудатъ оставался уже стерильнымъ, вскрытіе животнаго обнаруживало на брюшинѣ мелкія, бѣлыя пятнышки, состоящія изъ лейкоцитовъ. Изъ посѣвовъ этихъ скопленій почти всегда развивались колоніи палочекъ синяго гноя, выдѣляющихъ синій пигментъ.

Изъ вышеизложеннаго видно, что даже въ брюшной полости предохраненныхъ животныхъ явленія вовсе не такъ однообразны, какъ казалось, судя по работѣ Вассерманна. Хотя въ брюшной жидкости и наблюдается извѣстная бактерицидная способность, но она совершенно мимолетна и ограничивается періодомъ фаголиза.

Большинство бациллъ выдерживаетъ это вліяніе жидкостей и

продолжаетъ борьбу съ фагоцитами, которые въ концѣ-концовъ одерживаютъ верхъ. Эта роль фагоцитарной реакціи еще шире въ подкожной клѣтчаткѣ.

Георгіевскій изучилъ ее не только на предохраненныхъ свинкахъ, но и на козѣ, повторно привитой большимъ количествомъ палочекъ синяго гноя. Онъ видѣлъ, что вскорѣ послѣ подкожной прививки этихъ микробовъ, скопляющаяся здѣсь жидкость вызываетъ потерю ихъ подвижности и отчасти агглютинацію ихъ. Жидкость эта прозрачна и заключаетъ мало лейкоцитовъ и множество палочекъ, сохранившихъ свою нормальную форму. Спустя нѣкоторое время, лейкоциты начинаютъ скопляться къ мѣсту прививки и поглощаютъ микробовъ. Черезъ 10—15 часовъ уже всѣ они захвачены микрофагами и больше не встрѣчается свободныхъ палочекъ. Перенесенная въ термостатъ, висячая капля этого эксудата наполняется бактеріями, происшедшими отъ тѣхъ, которые были поглощены лейкоцитами.

Эксудатъ становится все болѣе и болѣе обильнымъ на мѣстѣ прививки и образуетъ нарывъ; содержимое его въ теченіи 15 дней даетъ культуры палочекъ синяго гноя. Послѣднія, однако, въ концѣ-концовъ окончательно исчезаютъ подъ вліяніемъ разрушительнаго дѣйствія фагоцитовъ, а не жидкости эксудата.

Эта основная роль фагоцитоза при искусственной невосприимчивости къ палочкѣ синяго гноя, была подтверждена Георгіевскимъ, помощью опытовъ съ предохраненными свинками, подверженными дѣйствию опіума. Какъ и въ аналогичныхъ опытахъ Кантакузена относительно холернаго вибриона, наркотизированіе опіумомъ замедляетъ діapedезъ; въ продолженіи нѣ котораго времени это усиливаетъ шансы бактеріи. Хотя позднѣе и наступаетъ выходъ бѣлыхъ шариковъ и фагоцитозъ, приводящіе къ поглощенію микробовъ, но животное тѣмъ не менѣе теряетъ свою приобретенную невосприимчивость и погибаетъ, несмотря на то, что полученная имъ доза палочекъ синяго гноя несмертельна для свидѣтеля, предохраненнаго въ той же степени, но не наркотизированнаго опіумомъ.

Только что разобранный нами примѣръ относится слѣдовательно къ микробу, который лучше выдерживаетъ дѣйствіе микроцитоза, освободившагося изъ клѣтокъ во время фаголиза, чѣмъ вибрионы, спириллы Обермейера и даже чѣмъ тифозный коккобактеріи. Палочка синяго гноя претерпѣваетъ въ жидкостяхъ предохраненнаго организма вліяніе специфическаго фиксатора и можетъ потерять подвижность агглютинироваться. Но дѣйствіе

это недостаточно для установленія невосприимчивости и если фагоцитозъ не наступаетъ въ время для поглощенія микробовъ, то животное погибаетъ.

Итакъ, фагоцитарная реакція необходима для приобрѣтенія дѣйствительной невосприимчивости. Въ этомъ отношеніи аналогія очень велика въ сопротивляемости предохраненнаго организма противъ всѣхъ микробовъ (вибріоновъ, спирохетъ, тифозныхъ кокко-бациллъ, палочки снѣга гноя), изученныхъ нами до сихъ поръ въ этой главѣ.

Эти бактеріи имѣютъ еще то общее свойство, что всѣ онѣ одарены значительной подвижностью. Поэтому, продолжая обзорѣніе главныхъ фактовъ относительно приобрѣтенной невосприимчивости противъ микробовъ, мы должны выбрать еще нѣсколько примѣровъ изъ группы неподвижныхъ микробовъ. Первое мѣсто между ними мы отведемъ микробу свиной краснухи. Эта маленькая палочка послужила для нѣсколькихъ существенныхъ изслѣдованій о приобрѣтенной невосприимчивости, одно изъ которыхъ произвело въ свое время настоящую сенсацію среди бактериологовъ. Въ тѣ времена, когда подробное изученіе приобрѣтенной невосприимчивости только что зарождалось, Эммерихъ¹⁾ въ сотрудничествѣ съ Маттеи — выступилъ съ неожиданнымъ открытіемъ. Онъ счелъ возможнымъ утверждать, что приобрѣтенная невосприимчивость кроликовъ противъ палочки свиной краснухи обязана образованію въ жидкостяхъ организма антисептическаго вещества, въ очень короткое время уничтожающаго микробы.

Вещество это, выдѣляемое клѣтками предохраненнаго животнаго, по его мнѣнію, дѣйствовало какъ сулема и убивало множество бациллъ введенныхъ подъ кожу, въ теченіе 15—25 минутъ. Открытіе это не подтвердилось. Въ рядѣ опытовъ, сдѣланныхъ мною²⁾, съ цѣлью выяснитъ этотъ вопросъ, я никогда не могъ обнаружить такого предполагаемаго бактерициднаго выдѣленія даже при самыхъ благоприятныхъ условіяхъ для проявленія его. Не только вирулентные бациллы свиной краснухи, но даже и ослабленные бациллы Пастеровскихъ вакцинъ оставались живыми въ теченіи нѣсколькихъ часовъ и дней въ подкожномъ экссудатѣ хорошо предохраненныхъ кроликовъ. Еще дольше выживали эти бациллы, введенные въ переднюю камеру глаза. Здѣсь, какъ и подъ кожей,

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1888, стр. 729.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 289.

проникновеніе бациллъ вызывало образованіе эксудата, богатаго лейкоцитами, между которыми преобладали микрофаги.

Фагоциты эти тотчасъ начинали захватывать микробы, которые разрушались внутри ихъ, а не въ эксудатѣ. Еще долго послѣ окончательнаго поглощенія бациллъ, 24 часа и больше послѣ прививки, изъ посѣвовъ эксудата часто на подходящихъ средахъ проросли культуры.

Эммерихъ ¹⁾ пытался отвѣчать на эти возраженія, основываясь на новыхъ опытахъ.

Но послѣдніе доказали ему, что палочка свиной краснухи исчезаетъ изъ предохраненнаго организма только черезъ 8—10 часовъ послѣ прививки. Здѣсь, слѣдовательно, больше нѣтъ рѣчи о быстромъ бактерицидномъ дѣйствиіи, сходномъ съ дѣйствиемъ сулемы и разрушающимъ введенные микробы менѣе чѣмъ черезъ часъ. Даже 8—10 часовой предѣлъ, принятый Эммерихомъ, слишкомъ кратокъ, какъ показываютъ мои опыты; но и его достаточно для свободной фагоцитарной реакціи. Она и происходитъ въ дѣйствительности.

Эммерихъ не продлилъ своихъ изслѣдованій въ этомъ направленіи и его теоретическія соображенія нисколько не могли ослабить моихъ доводовъ, вытекающихъ изъ наблюденія того факта, что фагоциты поглощаютъ бациллы и перевариваютъ ихъ внутри себя.

Послѣ перерыва въ изслѣдованіяхъ механизма невосприимчивости противъ свиной краснухи, изученіе этой задачи было вновь возбуждено открытіемъ Пфейфферовскаго явленія. Ученикъ Пфейффера — Фогесъ (Voges) ²⁾ попытался примѣнить результаты, полученные относительно холернаго вибриона къ приобретенной невосприимчивости и противъ палочки свиной краснухи. Онъ сталъ изучать кровяную сыворотку животныхъ, предохраненныхъ противъ этого микроба и счелъ возможнымъ утверждать существованіе приобретенной бактерицидной способности.

Ему не удалось ни въ одномъ случаѣ наблюдать ничего сравнимаго съ Пфейфферовскимъ явленіемъ и потому пришлось признать, что бактерицидное вліяніе серума слабо и обнаруживается только по отношенію къ молодымъ бацилламъ, снабженнымъ еще очень тонкой оболочкой, представляющей слабое со-

¹⁾ Archiv für Hygiene, 1891, т. XVII, стр. 275.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 515; Deutsche med. Wochenschrift, 1898, стр. 49; Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 38.

противленіе. Мениль ¹⁾ въ моей лабораторіи повторилъ эти изслѣдованія, но пришелъ къ совершенно обратнымъ результатамъ, чѣмъ Фогесъ. Кровяная сыворотка кроликовъ, хорошо предохраненныхъ противъ бацилла свиной краснухи, оказалась скорѣе хорошей средой для культуры этихъ микробовъ, и Мениль утверждаетъ, на основаніи многочисленныхъ, прочно установленныхъ фактовъ, что „in vitro“ серумъ кроликовъ, предохраненныхъ противъ свиной краснухи, не имѣетъ никакой, или только незначительную бактерицидную способность. Наоборотъ, та-же жидкость представляла очень сильную агглютинативную способность. Сама по себѣ неподвижная палочка свиной краснухи не обнаруживаетъ того рѣзкаго превращенія, которое наблюдается относительно вибрионовъ, или тифознаго кокко-бацилла, подверженныхъ вліянію специфическихъ серумовъ, благодаря тому, что они тотчасъ теряютъ при этихъ условіяхъ свою подвижность. Но палочки свиной краснухи, введенныя въ специфическій серумъ предохраненныхъ животныхъ, соединяются во все болѣе и болѣе объемистыя скопленія и падаютъ на дно сосуда, оставляя на поверхности прозрачную жидкость. При посѣвѣ этого бацилла въ серумъ предохраненныхъ животныхъ, онъ развивается въ видѣ цѣпочекъ, состоящихъ изъ множества члениковъ, падающихъ на дно сосуда. Но вирулентность этихъ бациллъ, какъ агглютинированныхъ, такъ и развившихся въ видѣ цѣпочекъ, нисколько не затронута.

Освобожденные отъ омывающаго ихъ серума, они столько-же вирулентны, какъ и бациллы, развившіеся въ серумѣ новыхъ, не вакцинированныхъ кроликовъ.

Слѣдуетъ замѣтить, что вирулентность эта сохраняется не смотря на то, что бациллы, поставленные въ соприкосновеніе съ серумомъ предохраненныхъ животныхъ, проникаются специфическимъ фиксаторомъ, какъ это вытекаетъ изъ опытовъ Бордэ и Женгу ²⁾. Послѣдніе дѣйствительно нашли, что бациллы свиной краснухи, продержанные въ теченіе 24 часовъ въ специфическомъ серумѣ, нагрѣтомъ до 55°, приобретаютъ способность поглощать цитазы, заключенные въ ненагрѣтомъ серумѣ новыхъ животныхъ.

Изученіе приобретенной невосприимчивости противъ микроба свиной краснухи показываетъ намъ, во-первыхъ, что она не обязана вѣжкѣточному разрушенію, сравнимому съ Пфейффе-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 481.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 295.

ровскимъ явленіемъ; невоспріимчивость эта вызываетъ образованіе фиксатора и специфическаго агглютинативнаго вещества; вліяніе послѣдняго на сопротивленіе организма ничтожно или слабо; судя по общей вирулентности агглютинированныхъ и пропитанныхъ фиксаторомъ бациллъ. Что же касается фагоцитарной реакціи, то именно она преобладаетъ у предохраненныхъ животныхъ и приводитъ къ внутриклеточному разрушенію бациллъ.

Особенно интересна исторія сибиреязвенной палочки — другаго представителя неподвижныхъ бациллъ, тѣмъ болѣе, что въ теченіи долгаго времени наслѣдованія приобрѣтенной невоспріимчивости сводились почти исключительно къ разбору фактовъ, наблюдаемыхъ у животныхъ, предохраненныхъ противъ сибирской язвы посредствомъ двухъ Пастеровскихъ вакцинъ. Такимъ образомъ удалось собрать большое число важныхъ фактовъ, главные изъ которыхъ должны быть здѣсь представлены читателю.

Уже въ первой моей работѣ ¹⁾ по этому вопросу, я замѣтилъ, что у кролика, предохраненнаго противъ сибирской язвы, бактериди, привитыя подъ кожу, вскорѣ становятся добычей лейкоцитовъ, скопившихся вокругъ угрожаемой области. У предохраненныхъ кроликовъ, служащихъ свидѣтелями, сибиреязвенныя палочки, наоборотъ, остаются свободными въ жидкости подкожнаго эксудата, при чемъ только нѣкоторыя рѣдкія палочки наблюдаются внутри фагоцитовъ.

Съ тѣхъ поръ я могъ ²⁾ самъ подтвердить этотъ фактъ; его можно признать окончательно установленнымъ.

Изъ него вытекаетъ, что у предохраненныхъ кроликовъ лейкоциты обнаруживаютъ очень сильную положительную химіотаксію по отношенію къ сибиреязвенной палочкѣ; у предохраненныхъ же, свѣжихъ кроликовъ, химіотаксія лейкоцитовъ при сибирской язвѣ въ подкожной клетчаткѣ, наоборотъ, очень рѣзко отрицательная.

При впрыскиваніи небольшого количества сибиреязвенной культуры подъ кожу предохраненныхъ и новыхъ кроликовъ, уже черезъ нѣсколько часовъ наблюдается очень большая разница. У первыхъ на мѣстѣ прививки образовался твердый инфильтратъ, въ которомъ кишатъ лейкоциты, особенно микрофаги, пожирающіе сибиреязвенныя палочки. У новаго-же, чувствитель-

¹⁾ Virchow's Archiv, 1884, т. XCVII, стр. 465.

²⁾ Virchow's Archiv. 1888, т. CXIV, стр. 465.

наго кролика, образовавшійся эксудатъ, наоборотъ, мягокъ, богатъ жидкостью и очень бѣденъ лейкоцитами. Окружающіе сосуды сильно гиперемированы и отсутствіе притока лейкоцитовъ къ мѣсту прививки вовсе не зависитъ отъ того, что нерасширенные сосуды мѣшаютъ ихъ выходу.

Сосуды, напротивъ, гораздо болѣе расширены, чѣмъ у предохраненныхъ кроликовъ, а между тѣмъ выходу лейкоцитовъ несравненно сильнѣе, чѣмъ у послѣднихъ.

Эта основная разница зависитъ отъ чувствительности лейкоцитовъ, обнаруживающихъ отрицательную химіотаксію у новыхъ кроликовъ и очень рѣзко положительную — у предохранительныхъ.

Легко убѣдиться, какъ это и было много разъ сдѣлано, что подкожный эксудатъ, очень богатый лейкоцитами, успѣвшими поглотить всѣ сибиреязвенныя палочки, и впрыснутый морской свинкѣ, — вызываетъ у нея обобщенную и смертельную сибирскую язву. Это доказываетъ, что фагоцитированныя палочки были вирулентны и, слѣдовательно, живы. Маршу¹⁾ выполнилъ въ лабораторіи Ру многочисленныя опыты относительно предохраненія кроликовъ и также наблюдалъ, что привитыя сибиреязвенныя палочки вызываютъ очень богатый лейкоцитами эксудатъ и что клѣтки эти поглощаютъ и уничтожаютъ микробовъ. Фагоциты легко освобождаютъ невоспріимчивый организмъ отъ сибиреязвенныхъ палочекъ въ растительномъ состояніи, но споры сопротивляются гораздо долѣе. Поглощенные лейкоцитами, онѣ въ теченіи нѣсколькихъ мѣсяцевъ не проростаютъ. Такъ, Маршу получилъ сибиреязвенныя культуры изъ подкожнаго эксудата, взятаго у кроликовъ черезъ 70 дней послѣ прививки.

Такъ какъ бактерицидная способность кровяной сыворотки противъ сибиреязвенной палочки особенно рѣзко выражена у крысы, то именно у нея слѣдовало искать увеличенія этой способности подъ вліяніемъ предохранительныхъ прививокъ. Савченко²⁾ попытался достигнуть этой цѣли въ работѣ, сдѣланной въ моей лабораторіи и уже упомянутой въ 6-ой главѣ. Ему удалось прочно предохранить бѣлыхъ крысъ противъ вирулентной сибирской язвы, и онъ установилъ, что когда животныя эти становятся невоспріимчивыми, то кровяная сыворотка ихъ „въ такой-же степени бактерицидна, какъ и у непрехохраненныхъ крысъ“. У

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 805.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 881.

предохраненныхъ крысъ „подкожный эксудатъ былъ такъ же лишенъ бактерициднаго вещества, какъ и лимфа свидѣтелей“.

Савченко наблюдалъ увеличеніе бактерицидной способности только въ брюшномъ эксудатѣ крысъ, предохраненныхъ прививками культуръ въ брюшную полость.

И однако, несмотря на отсутствіе увеличенія бактерицидной способности въ кровяной сывороткѣ и въ подкожномъ эксудатѣ у предохраненныхъ крысъ, клѣточная реакція у нихъ происходитъ совершенно иначе, чѣмъ у новыхъ, чувствительныхъ крысъ. У свидѣтелей (т. е. чувствительныхъ крысъ) уже черезъ короткое время (3—5 часовъ) послѣ прививки, образуется явный отекъ, между тѣмъ какъ у предохраненныхъ крысъ — его вовсе нѣтъ. Эксудатъ послѣднихъ очень необилень и содержитъ уже множество лейкоцитовъ, представляющихъ весьма опредѣленный фагоцитозъ.

У свидѣтелей-же „лейкоциты встрѣчаются рѣдко и только немногіе изъ нихъ заключаютъ микробы“. Позднѣе разница эта становится еще рѣзче. Отекъ свидѣтеля сильно развивается, дѣлается бѣднѣе лейкоцитами и богаче палочками сибирской язвы, продолжающими размножаться. „У предохраненной крысы, наоборотъ, наблюдается не прозрачный эксудатъ, а густая, гнойная жидкость, переполненная лейкоцитами“. Клѣтки эти пожираютъ всѣ сибиреязвенныя палочки, которыхъ вовсе не остается свободными. „Еще черезъ 14 часовъ находятъ сибиреязвенныя палочки, поглощенные лейкоцитами и получаютъ сибиреязвенную культуру съ мѣста прививки. Кромѣ того, морскія свинки или крысы, привитыя каплею этого эксудата (не заключающаго сибиреязвенныхъ споръ) погибаютъ отъ сибирской язвы“.

Еще гораздо раньше этихъ изслѣдованій о невоспримчивости крысъ, старались составить себѣ понятіе о разницѣ, представляемой жидкостями предохраненныхъ животныхъ сравнительно съ жидкостями свидѣтелей, чувствительныхъ къ сибирской язвѣ. Такъ, я¹⁾ могъ убѣдиться еще въ 1886 году, что палочка сибирской язвы обильно развивается въ дефибринированной крови овцы, ставшей невоспримчивой вслѣдствіе предохранительной прививки по способу Пастера. Когда бациллы эти содержатъ споры, то прививка ихъ кроликамъ вызываетъ черезъ короткій срокъ смертельную язву. Когда-же споры не образовались, то прививка палочекъ сибирской язвы не вызывала больше смертельнаго за-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 42.

болѣванія и хорошо выносились кроликами. Изъ этого факта я тогда вывелъ, что вирулентность сибире-язвенной палочки претерпѣвала настоящее ослабленіе въ крови предохраненныхъ овецъ. Выводъ этотъ позднѣе оказался ошибочнымъ, какъ мы увидимъ изъ слѣдующей главы.

Неталль¹⁾ нашелъ, съ своей стороны, что сибире-язвенныя культуры могутъ развиваться въ дефибринированной крови невосприимчивыхъ овецъ. Сравнительное изслѣдованіе, по способу пластинокъ, бактерицидной способности крови предохраненныхъ и новыхъ овецъ, показало ему, что въ обоихъ случаяхъ сначала происходило нѣкоторое уменьшеніе числа посѣянныхъ сибире-язвенныхъ палочекъ и что оно было сильнѣе у предохраненныхъ овецъ, чѣмъ у ихъ свидѣтелей. Тѣмъ не менѣе, уже черезъ 8 часовъ послѣ начала опыта, палочки сибирской язвы въ крови предохраненныхъ овецъ производили несчетное количество бациллъ. Неталль самъ убѣдился въ томъ, что слабая бактерицидная способность была несравненно менѣе развита, чѣмъ въ крови кролика, животного чувствительнаго къ сибирской язвѣ.

Свойства кровяной сыворотки овцы предохраненной противъ сибирской язвы позднѣе были очень тщательно изучены Зобернгеймомъ²⁾. Онъ также убѣдился въ томъ, что сибиреязвенная палочка можетъ обильно развиваться въ серумѣ предохраненной овцы и что внѣ организма серумъ не обнаруживаетъ никакой, сколько-нибудь болѣе замѣтной бактерицидной способности, чѣмъ серумъ нормальной овцы. Даже кровяная сыворотка наиболѣе хорошо предохраненныхъ овецъ оказалась неспособной разрушить очень маленькія количества сибиреязвенныхъ палочекъ. Единственное измѣненіе, подмѣченное Зобернгеймомъ, касалось утолщенія оболочки палочекъ, да и то разница эта не была постоянной и отсутствовала въ сывороткахъ нѣкоторыхъ предохраненныхъ овецъ.

Серумъ овецъ, предохраненныхъ Зобернгеймомъ, не обнаруживалъ никакого увеличенія агглютинативной способности относительно вирулентной сибиреязвенной палочки.

Женгу³⁾ наоборотъ установилъ, что повторныя прививки культуръ пастеровской первой вакцины собакамъ вызывали значительное усиленіе этой способности. Но агглютинація происходила

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 353.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1899, т. XXXI, стр. 89.

³⁾ Archives Internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1899, т. VI, стр. 303, 338.

только у ослабленныхъ палочекъ сибирской язвы. Наоборотъ, вирулентные бациллы, развивавшіеся отдѣльными палочками, вовсе не подчинялись вліянію серума, очень сильно агглютинирующаго палочки первой вакцины. Женгу сдѣлалъ также обратный опытъ съ кровяной сывороткой собаки, которой онъ предварительно привилъ множество вирулентныхъ сибире-язвенныхъ бациллъ. Естественно невоспримчивая къ сибирской язвѣ собака очень хорошо выдержала прививку, но серумъ ея отъ этого не приобрѣлъ никакого агглютинативнаго свойства по отношенію къ первой вакцинѣ. Женгу выводитъ изъ этого, что „приходится смотрѣть на роль агглютинирующихъ веществъ въ сопротивленіи организма, какъ на очень проблематичную“ (стр. 339). Наоборотъ, фагоцитарная реакція у предохраненныхъ овецъ очень рѣзко выражена и постоянна.

Берингъ¹⁾, въ одной изъ своихъ послѣднихъ статей высказываетъ то мнѣніе, что этотъ примѣръ приобретенной невоспримчивости долженъ быть отнесенъ къ категоріи фагоцитарнаго иммунитета.

Изъ группы бациллъ, въ которой мы изучили нѣсколько примѣровъ, тифозный коккобациллъ еще болѣе приближается къ вибрионамъ и спирилламъ съ точки зрѣнія свойствъ жидкостей. На немъ наблюдается родъ ослабленнаго Пфейфферовскаго явленія и довольно глубокія измѣненія подъ вліяніемъ серума предохраненныхъ животныхъ. Палочка снѣга гноя оказывается уже болѣе стойкой къ вредному дѣйствию жидкостей, взятыхъ отъ предохраненныхъ животныхъ. Сопротивляемость эта еще рѣзче у палочки свиной краснухи и еще усиливается у сибиреязвенной палочки. Но, въ то время какъ эти свойства жидкостей являются очень измѣнчивыми и неодинаково дѣйствующими, фагоцитарная реакція встрѣчается постоянно, во всѣхъ случаяхъ и всегда очень дѣйствительна. Лейкоциты, которые у чувствительныхъ животныхъ обнаруживаютъ очень рѣзкую отрицательную или только запоздалую и неполную положительную химіотаксію, въ предохраненномъ организмѣ проявляютъ въ высшей степени развитую положительную чувствительность.

Прежде чѣмъ покончить съ группою бактерій, надо бросить бѣглый взглядъ на механизмъ приобретенной невоспримчивости представителей шарообразныхъ микробовъ. Между ними съ точки

¹⁾ Infectionsschutz und Immunität. Eulenburg Encyclop. Jahrbücher, 1900, т. IX, стр. 202.

зрѣнія этой невосприимчивости всего болѣе были изучены стрептококки. Очень долго наталкивались на большія затрудненія при предохраненіи животныхъ противъ нихъ. Но трудности эти были побѣждены, благодаря Рожэ¹⁾, Мармореку²⁾, Дэни и Лекле³⁾. Имъ удалось предохранить кролика, наиболѣе чувствительнаго изъ животныхъ къ болѣзнетворному дѣйствію стрептококка. Позднѣе стали успѣшно предохранять млекопитающихъ, а именно лошадей. Такимъ образомъ было собрано извѣстное число существенныхъ данныхъ, съ которыми полезно познакомиться для пополненія этого очерка явленій приобретенной невосприимчивости.

Рожэ сначала изучилъ свойства кровяной сыворотки кроликовъ, предохраненныхъ противъ стрептококка и показалъ, что жидкость эта не имѣетъ сколько-нибудь ясно выраженной бактерицидной способности. Стрептококкъ растетъ въ ней такъ же хорошо, какъ и въ серумѣ новыхъ, не предохраненныхъ кроликовъ. Только когда Рожэ прививалъ кроликамъ культуры, выросшія въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ, кролики не умирали и представляли только временное и незначительное заболѣваніе. Рожэ вывелъ изъ этого факта, что стрептококкъ ослабѣваетъ подъ вліяніемъ сыворотки невосприимчиваго животного и мнѣніе это было принято нѣкоторыми другими учеными. Но при этомъ не имѣлось ввиду, что серумъ можетъ дѣйствовать не на развивающагося въ немъ микроба, а главнымъ образомъ на самый организмъ, въ который впрыскиваютъ его. И дѣйствительно, Бордэ⁴⁾ показалъ, что вирулентность стрептококка, растущаго въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ, нисколько не уменьшается. Когда онъ бралъ очень вирулентную для кролика расу (Марморековскаго стрептококка) и прививалъ очень маленькую дозу культуры, развивавшейся въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ, то кролики гибли, какъ и ихъ свидѣтели, потому что количество впрыснутаго серума было слишкомъ мало для того, чтобы обнаруживать какое-бы то ни было вліяніе. Точно также когда онъ фильтровалъ ту же культуру и освобождалъ ее отъ серума, омывающаго стрептококки, то она оказывалась столь-же вирулентной,

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1891, стр. 538; 1895—стр. 124, 224; Revue de Médecine, 1892.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1895, т. IX, стр. 593.

³⁾ La Cellule, 1895, т. IX, стр. 175; Bulletin de l'Acad. R. de Belgique, 1895, № 11.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 194.

какъ и развившаяся въ серумѣ чувствительныхъ, предохраненныхъ животныхъ.

Въ подтвержденіе открытія Рожэ относительно серума предохраненныхъ кроликовъ, Бордэ показалъ, что кровяная сыворотка лошадей, прочно предохраненныхъ противъ стрептококка, не обнаруживаетъ никакого бактерициднаго дѣйствія. Онъ нашель, что въ серумѣ этомъ стрептококки, наоборотъ, развиваются нѣсколько агглютированными и что онъ также способенъ скучивать стрептококковъ, взрощенныхъ на обыкновенныхъ средахъ. Подводя итоги своимъ изслѣдованіямъ о свойствахъ этого серума, Бордэ заключаетъ, что онъ не обнаруживаетъ никакого глубокаго вліянія на стрептококковъ. Ростъ микроба незначительно ослабленъ, морфологически онъ измѣняется, исключая развѣ нѣкоторой разницы въ длинѣ цѣпочекъ. Даже агглютинативная способность, недавно найденная въ многочисленныхъ серумахъ, — въ противо-стрептококковомъ развита въ слабой степени (ст. 196).

Болѣе недавно Лингелсгеймъ¹⁾ изучилъ свойства серума животныхъ, которыхъ онъ хорошо предохранялъ противъ стрептококка. Онъ наблюдалъ извѣстное замедленіе въ развитіи этого микроба въ серумѣ вакцинированныхъ животныхъ сравнительно съ развитіемъ стрептококковыхъ культуръ въ кровяной сывороткѣ новыхъ чувствительныхъ животныхъ. Но замедленіе это было не рѣзко и преходяще. Оно особенно обнаруживалось въ тѣхъ серумахъ, къ которымъ Лингелсгеймъ прибавлялъ лейкоцитовъ, по способу Дени.

Лингелсгеймъ наблюдалъ также извѣстную степень агглютинаціи стрептококка подъ вліяніемъ серума предохраненныхъ животныхъ; она была однако гораздо слабѣе чѣмъ относительно холернаго или тифознаго бацилла, агглютированного соответствующими серумами.

Лингелсгеймъ вообще думаетъ, что непосредственнаго дѣйствія жидкостей недостаточно для быстраго разрушенія стрептококковъ въ предохраненномъ организмѣ „Такъ какъ, говоритъ онъ, дѣйствіе бактерицидныхъ веществъ ограничено временемъ, то стрептококки могутъ приспособиться къ нимъ и вновь развиваться попрежнему. Такъ какъ явленія внѣклеточнаго растворенія, вродѣ наблюдаемыхъ въ случаѣ вліянія противо-холерныхъ

¹⁾ Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1899, т. VI, стр. 73. Beiträge zur experimentellen Therapie. Behring'a. 1899, т. I.

веществъ, отсутствуютъ относительно стрептококка и такъ какъ, съ другой стороны, лейкоциты въ значительной степени поглощаютъ этихъ микробовъ“,... „то приходится видѣть въ дѣятельности этихъ клѣтокъ второй существенный элементъ защиты организма“ (ст. 78).

Салимбени ¹⁾ сдѣлалъ въ моей лабораторіи работу по этому вопросу и мы обязаны ему важнѣйшими свѣдѣніями о фагоцитарной реакціи при приобрѣтенной невосприимчивости противъ стрептококка.

Онъ главнымъ образомъ изучалъ эти явленія на подкожной клѣтчаткѣ лошади, сильно предохраненной противъ расы марморековскаго стрептококка и привитой приблизительно пятью литрами живой культуры. Несмотря на такую невосприимчивость, вскорѣ на мѣстѣ прививки образовался отекъ, въ которомъ микробы оставались свободными и лейкоциты были рѣдки. Но вначалѣ слабая клѣточная реакція быстро усиливалась; появлялось большое количество лейкоцитовъ, среди которыхъ значительно преобладали макрофаги. Фагоцитозъ еще въ теченіе нѣкотораго времени запаздывалъ, но постепенно увеличивался и черезъ 20, 24 часа послѣ прививки былъ въ полномъ разгарѣ.

Послѣ окончанія фагоцитоза отекъ начиналъ исчезать.

Въ густомъ эксудатѣ, содержащемъ множество лейкоцитовъ, макрофаги были переполнены большимъ количествомъ скученныхъ стрептококковъ. Послѣдніе развиваются внутри этихъ клѣтокъ, разбиваютъ ихъ и на нѣкоторое время освобождаются. Но наступаетъ новый наплывъ лейкоцитовъ, на этотъ разъ главнымъ образомъ—микрофаговъ. Они захватываютъ свободныхъ стрептококковъ, такъ доблестно боровшихся съ макрофагами и эта вторая фагоцитарная фаза—уже и окончательная. Еще въ теченіе нѣсколькихъ дней стрептококки остаются живыми въ микрофагахъ, но въ концѣ концовъ фагоциты эти убиваютъ и перевариваютъ ихъ. Черезъ 5, 6 дней послѣ прививки, въ то время когда внутри микрофаговъ наблюдаются только незначительные и рѣдкіе слѣды стрептококковъ—изъ эксудата, посѣяннаго въ питательныхъ средахъ, получаютъ еще обильныя культуры.

Обстоятельства этой борьбы между стрептококкомъ и организмомъ указываютъ на существенное значеніе фагоцитовъ. Тотъ фактъ, что макрофаги, погибая выпускаютъ микробовъ, вполне доказываетъ, что послѣдніе были поглощены живыми и виру-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 192.

лентными и что, слѣдовательно, жидкость эксудата не была въ состояніи разрушить или даже ослабить ихъ. Макрофаги также не были въ состояніи достигнуть этого и понадобилось вмѣшательство микрофаговъ для устраненія микробовъ. Какъ-бы то ни было, все же окончательное сопротивленіе организма обязано фагоцитамъ.

Въ виду столь точныхъ результатовъ работы Салимбени, внимательно прослѣженныхъ мною, послѣдующія наблюденія Дени и Лёкле (Denys et Leclef) (l. c.), сдѣланныя при менѣе благоприятныхъ условіяхъ на предохраненныхъ кроликахъ, отчасти теряютъ свое значеніе. Исслѣдователи эти хотѣли составить себѣ понятіе о разницѣ въ реакціи организма къ прививкѣ стрептококка въ плевру предохраненныхъ кроликовъ, съ одной стороны, и новыхъ, чувствительныхъ,—съ другой.

Вскрывъ привитыхъ животныхъ, они удостовѣрились въ томъ, что въ плевральномъ эксудатѣ первыхъ произошло очень сильное уменьшеніе количества стрептококковъ. Уменьшеніе это не могло быть приписано растворенію стрептококковъ жидкостями, такъ какъ никогда не наблюдалось признаковъ такого разрушенія. Точно также исчезновеніе большого количества стрептококковъ не могло объясняться фагоцитозомъ, очень слабымъ въ теченіе первыхъ часовъ.

Дени и Лёкле останавливаются на третьей гипотезѣ, объясняющей это исчезновеніе быстрымъ переходомъ впрыснутой жидкости, содержащей микробовъ, въ лимфатическій потокъ. Просматривая изложеніе ихъ опытовъ, видно, что у предохраненныхъ кроликовъ количество плеврального эксудата было гораздо слабѣе, чѣмъ у новыхъ кроликовъ. Въ виду этого можетъ возникнуть вопросъ: не была ли въ этомъ примѣрѣ бѣольшая часть стрептококковъ вмѣстѣ съ лейкоцитами прикрѣплена къ стѣнкѣ плевры, точно такъ, какъ это происходитъ у морскихъ свинокъ, привитыхъ въ брюшную полость? Не слѣдовало ограничиться разсматриваніемъ одной жидкости эксудата, а надо было соскоблить стѣнку плевры и посмотрѣть, не сосредоточена-ли здѣсь главнымъ образомъ фагоцитарная реакція.

Во всякомъ случаѣ эти неполные результаты относительно активнаго иммунитета кроликовъ нисколько не опровергаютъ положительныхъ данныхъ, добытыхъ на подкожной клѣтчаткѣ лошади и по которымъ фагоцитарная реакція играетъ дѣйствительно преобладающую роль.

Примѣръ стрептококковъ пополняетъ рядъ бактерій изучен-

ныхъ съ эточки рѣнія ихъ соотношенія со свойствами организма, пріобрѣвшаго воспримчивость.

Намъ остается узнать, подчиняется-ли пріобрѣтенная невоспримчивость противъ микробовъ животнаго происхожденія тѣмъ же законамъ, что и противъ бактерій.

Уже нѣсколько лѣтъ какъ съ большимъ рвеніемъ стали изучать заразныя болѣзни, производимыя микроскопическими животными. Помимо стоящей на первомъ планѣ перемежающейся лихорадки, вниманіе было обращено на болѣзни домашнихъ животныхъ, вызванныя внутри-клеточными кровяными паразитами и жгутиковыми инфузоріями. Собрано было довольно большое число точныхъ данныхъ о лихорадкѣ Техаса и ея паразитѣ — *Piroplasma bigeminum*, а также объ эпизоотіяхъ, вызванныхъ Трипанозомами (болѣзнь це-це, или пагана, дурина и т. д.).

Мы обязаны первыми свѣдѣніями относительно пріобрѣтенной невоспримчивости къ техасской лихорадкѣ рогатаго скота Смиту и Килборну¹⁾. Кохъ²⁾ прибавилъ очень тщательныя наблюденія относительно невоспримчивости телятъ, подверженныхъ предварительно прививкѣ паразитовъ ослабленныхъ въ тѣлѣ клещей *Boophilus bovis*).

Линьеръ³⁾ много занимался этимъ вопросомъ въ Аргентинской республикѣ и нашелъ вѣрное средство предохраненія рогатаго скота противъ „tristezza“ — мѣстное названіе лихорадки Техаса. Онъ привезъ въ Алфоръ образчики ослабленнаго паразита крови при этой болѣзни и, въ присутствіи Нокара, съ успѣхомъ предохранилъ животныхъ. Линьеръ въ настоящее время вырабатываетъ практической методъ прочныхъ предохранительныхъ прививокъ въ примѣненіи къ своеобразнымъ условіямъ страны, гдѣ господствуетъ „Tristezza“. Но до сихъ поръ мы не имѣемъ еще достаточныхъ свѣдѣній относительно механизма пріобрѣтенной невоспримчивости въ этомъ случаѣ. Лучше извѣстны намъ внутреннія явленія, происходящія въ организмѣ крысъ, предохраненныхъ противъ Трипанозомъ (*Trypanosoma Lewisi*). Мы обязаны г-жѣ Рабиновичъ и Кемпнеру⁴⁾ первыми существенными свѣдѣніями о возможности предохранять бѣлыхъ или пятнистыхъ крысъ противъ болѣзни, произведенной этими жгутиковыми инфузо-

¹⁾ Smith and Kilborne. Department of animal industry. Rep. febr. 1893.

²⁾ Koch. Reiseberichte etc. Berlin. 1898.

³⁾ Recueil de méd. vétérinaire, juil. 1890, et Annales de l'Inst. Pasteur. 1901, p. 121.

⁴⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1899, т. XXX, стр. 251.

рїями. Они нашли, что животныя эти, привитыя содержащей трипанозомы кровью сѣрой крысы, заболѣвають только на короткое время и, благодаря этому, становятся невоспрїимчивыми къ послѣдующему зараженію.

Жгутиковыя инфузорїи черезъ нѣсколько недѣль исчезаютъ изъ крови, послѣ чего новыя прививки паразита не вызываютъ больше заболѣванія.

Лаверанъ и Мениль ¹⁾ подтвердили эти факты и добавили къ нимъ очень тщательныя наблюденія о механизмѣ этой приобрѣтенной невоспрїимчивости. Прививъ нѣсколько разъ бѣлымъ крысамъ кровь, заключающую трипанозомы, они изучили свойства кровяной сыворотки этихъ предохраненныхъ животныхъ. Они установили, что, во-первыхъ, серумъ этотъ не имѣетъ никакого бактерициднаго вліянія на трипанозомъ. Съ другой стороны, онъ агглютинируетъ ихъ, хотя никогда не лишаетъ подвижности. „Скопленія можно разъединить на розовидныя кучки, въ которыхъ трипанозомы, соединенныя только своими задними концами, обращаютъ свободные и подвижные жгуты наружу“.

Лаверанъ и Мениль затѣмъ изучили явленія, происходящія въ невоспрїимчивомъ организмѣ.

Трипанозомы, введенныя въ брюшную полость предохраненныхъ крысъ, не подвергаются никакому вредному вліянію жидкостей. Наоборотъ, лейкоциты пожираютъ ихъ. Лаверанъ и Мениль слѣдующимъ образомъ выражаются относительно этого вопроса: „мы ясно и много разъ видѣли, что фагоциты поглощаютъ трипанозомъ живыми, совершенно изолированными и очень подвижными. Мы могли подробно прослѣдить весь процессъ захватыванія, напоминающій поѣданіе спирилль лейкоцитами морскихъ свинокъ. Поэтому мы относимъ этотъ примѣръ воспрїимчивости къ категорїи явленій фагоцитоза“.

Приведенные нами главнѣйшіе факты, установленные относительно микроровъ самыхъ разнообразныхъ болѣзней, ведутъ уже къ нѣкоторымъ общимъ заключеніямъ. Прежде всего они показываютъ, что приобрѣтенная невоспрїимчивость сопровождается болѣе сложными явленіями, чѣмъ тѣ, которыя мы описали относительно естественной невоспрїимчивости. Въ обихъ разрядахъ явленій приобрѣтенной невоспрїимчивости исключительно фагоцитарная реакція наблюдается рѣшительно во всѣхъ случаяхъ. Она встрѣчается какъ въ примѣрахъ, гдѣ гуморальное вліяніе наиболѣе

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, septembre.

рѣзко выражено (какъ въ холерномъ перитонитѣ морскихъ свинокъ), такъ и въ случаяхъ, гдѣ вліяніе жидкостей лишь очень слабо (какъ при сибирской язвѣ или въ болѣзни крысъ, причиняемой трипанозомами).

Теперь мы должны установить отношенія, существующія между фагоцитозомъ и ролью жидкостей невоспріимчиваго организма, съ цѣлью представить, насколько возможно, общую картину внутренняго механизма приобрѣтенной невоспріимчивости противъ микробовъ. Но, такъ какъ для этого необходимо привести еще нѣкоторое количество новыхъ, прочно установленныхъ фактовъ, то мы отсылаемъ читателя къ слѣдующей главѣ.

Глава IX.

Механизмъ приобрѣтенной невосприимчивости противъ микробовъ.

Цитазы и фиксаторы. — Только послѣдніе увеличиваются въ предохраненномъ организмѣ. — Свойства фиксаторовъ. — Отличіе ихъ отъ агглютинативныхъ веществъ. — Роль послѣднихъ въ приобрѣтенной невосприимчивости. — Предохранительныя свойства жидкостей невосприимчиваго организма. — Стимулирующее дѣйствіе жидкостей. — Предохранительная способность серума не можетъ служить мѣриломъ приобрѣтеннаго иммунитета. — Примѣры приобрѣтеннаго иммунитета, въ которыхъ серумы не обнаруживаютъ предохранительной способности. — Фагоцитозъ въ случаѣ приобрѣтенной невосприимчивости. — Отрицательная химіотаксія лейкоцитовъ. — Теорія ослабленія микробовъ жидкостями невосприимчивыхъ животныхъ. — Опроверженіе этой теоріи. — Фагоцитозъ происходитъ безъ предварительной нейтрализаціи микробныхъ токсиновъ. — Происхожденіе фиксирующихъ и предохранительныхъ свойствъ жидкостей. — Отношеніе этихъ способностей къ фагоцитозу. — Теорія „боковыхъ цѣпей“ Эрлиха и фагоцитарная теорія.

Въ то время какъ гуморальныя явленія не играютъ никакой выдающейся роли при естественной невосприимчивости микробовъ, при приобрѣтенной — они имѣютъ гораздо болѣе существенное значеніе. При естественномъ иммунитѣ, бактерицидная способность жидкостей очень незначительна. И дѣйствительно, было установлено, что способность нормальныхъ серумовъ разрушать бактеріи не соотвѣтствуетъ никакому свойству, присущему живому организму, а зависитъ отъ цитазовъ, освобожденныхъ изъ фагоцитовъ внѣ организма, во время образованія кровяного сгустка и отдѣленія серума.

Присутствіе другого существеннаго элемента при невосприимчивости, именно фиксатора, могло быть обнаружено въ нормальныхъ жидкостяхъ только въ исключительныхъ случаяхъ и въ

слабой степени. Агглютинативное свойство этихъ жидкостей также оказалось мало развитымъ и несущественнымъ при естественной невосприимчивости.

Наоборотъ, мы видимъ, что при приобрѣтенной невосприимчивости къ микробамъ, бактерицидная и агглютинативная способности жидкостей значительно увеличиваются. Когда открыли столь развитую бактерицидную способность серумовъ животныхъ, привитыхъ противъ вибрионовъ, то думали, что найдено новое, чисто гуморальное свойство. Такъ, Пфейфферъ особенно настаивалъ на основномъ различіи между серумомъ предохраненныхъ животныхъ, вызывающемъ зернистое превращеніе холерныхъ вибрионовъ, и соотвѣтствующимъ свойствомъ нормальныхъ кровяныхъ сыворотокъ.

Въ первомъ случаѣ Пфейфферовское явленіе очень специфично, во второмъ же оно гораздо общѣе. Нормальный серумъ безразлично превращаетъ въ зерна очень различные вибрионы, между тѣмъ какъ серумъ животнаго, предохраненнаго противъ опредѣленнаго вида или разновидности вибрионовъ, вызываетъ Пфейфферовское явленіе только относительно этого самаго вида или разновидности. Исслѣдованія Бордэ¹⁾ окончательно выяснили этотъ вопросъ. Ученый этотъ доказалъ, что Пфейфферовское явленіе производится всѣми серумами помощью однихъ и тѣхъ же веществъ — а именно цитазовъ (алексидновъ, или дополнителей Эрлиха). Въ серумахъ же предохраненныхъ животныхъ къ цитазамъ присоединяется фиксаторъ („substance sensibilisatrice“ Бордэ, или иммунизирующее вещество, или амбоцепторъ Эрлиха), обнаруживающій специфическія свойства.

Установивъ точнымъ образомъ различіе обоихъ веществъ, принимающихъ участіе въ зернистомъ перерожденіи вибрионовъ, Бордэ доказалъ, что количество фиксатора увеличивается у предохраненныхъ животныхъ, цитазъ же остается приблизительно въ такомъ же количествѣ, какъ и у непредохраненныхъ.

И въ самомъ дѣлѣ, онъ нашелъ, что, если взять очень маленькую дозу серума предохраненнаго животнаго, такую дозу, которая неспособна самостоятельно превращать вибрионы въ зерна, то, чтобы вызвать это Пфейфферовское явленіе, приходится къ ней прибавить приблизительно такое же количество невосприимчиваго или же новаго серума.

Количество цитазы, растворимаго фермента, необходимаго для того, чтобы вызвать Пфейфферовское явленіе, слѣдовательно, при-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 462.

близительно то же въ серумѣ новаго, что и въ серумѣ прочно предохраненнаго животнаго. Въ то время какъ цитазъ не увеличивается отъ предохранительныхъ прививокъ, фиксаторъ, наоборотъ, становится все болѣе и болѣе обильнымъ. Слѣдовательно, именно этотъ второй растворимый ферментъ налагаетъ свой характеръ на кровяную сыворотку и на нѣкоторыя другія жидкости предохраненныхъ животныхъ. Мы уже видѣли въ предыдущей главѣ, что фиксаторъ находится въ отекѣ предохраненныхъ животныхъ, хотя его и меньше, чѣмъ въ ихъ кровяной жидкости. Мы также упомянули о томъ фактѣ, что глазная влага хорошо предохраненныхъ животныхъ вовсе не содержитъ фиксатора. Поэтому приходится допустить, что ферментъ этотъ не окончательно связанъ съ клѣтками, производящими его, обратно тому, что мы видимъ относительно цитазовъ. Мы уже подробно развивали положеніе о постоянствѣ цитазовъ внутри фагоцитовъ нормальнаго организма; вещества эти освобождаются только въ тѣхъ случаяхъ, когда клѣтки разрушены или въ живомъ организмѣ (при фаголизѣ), или внѣ его (во время приготовления серумовъ). Опыты Женгу относительно плазмы и кровяной сыворотки новыхъ животныхъ вполне подтвердили тотъ основной фактъ, что цитазы не свободны въ кровообращеніи. Очевидно, что это правило приложимо и къ организму, приобретающему искусственную невосприимчивость.

Именно благодаря этому, ни Пфейфферовское, ни какое другое аналогичное ему явленіе, зависящее отъ содѣйствія цитазовъ, никогда не происходятъ ни въ передней камерѣ глаза, ни въ подкожной клѣтчаткѣ, ни въ активномъ или пассивномъ отекѣ. Въ силу этого же закона, Пфейфферовское явленіе не происходитъ даже въ брюшной полости или въ кровяныхъ сосудахъ предохраненныхъ животныхъ, у которыхъ фаголизъ фагоцитовъ былъ устраненъ предварительными впрыскиваніями различныхъ жидкостей (физиологическій растворъ поваренной соли, бульонъ и т. д.). Конечно, было бы весьма интересно доказать отсутствіе цитазовъ въ жидкостяхъ предохраненныхъ животныхъ путемъ опытовъ, подобныхъ сдѣланнымъ Женгу съ жидкостями новыхъ животныхъ. Но осуществленіе этого встрѣчаетъ на практикѣ слишкомъ большія затрудненія. По поводу опытовъ Женгу мы видѣли, что внѣ организма невозможно добыть жидкость, тождественную съ живой кровяной плазмой. Самыя большія предосторожности недостаточны—при взятіи крови и послѣдующемъ обращеніи съ нею—для того, чтобы помѣшать болѣе или менѣе быстрому наступленію свер-

тыванія ея. А такъ какъ плазма предохраненныхъ животныхъ всегда содержитъ значительное количество свободнаго фиксатора, то достаточно малѣйшаго количества, высвободившагося изъ лейкоцитовъ микроцитаза для производства Пфейфферовскаго или другого, сходнаго съ нимъ, явленія.

Поэтому, прежде чѣмъ возможно будетъ приступить къ изслѣдованіямъ указанной нами задачи, придется еще значительно усовершенствовать методы приготовленія плазмы внѣ организма. До тѣхъ же поръ мы принуждены довольствоваться другими доказательствами, впрочемъ уже многочисленными и убѣдительными, относительно отсутствія свободныхъ цитазовъ въ плазмѣ нормальныхъ и предохраненныхъ животныхъ.

Такъ какъ цитазы находятся приблизительно въ одинаковомъ количествѣ и представляютъ одинаковыя свойства какъ въ естественно невосприимчивомъ, такъ и въ предохраненномъ организмахъ, то эти двѣ категоріи иммунитета отличаются главнымъ образомъ своимъ фиксаторомъ. Послѣдній же находится въ серумѣ, весьма вѣроятно, во всѣхъ случаяхъ приобретенной невосприимчивости. Бордэ и Женгу изслѣдовали его присутствіе по методу, уже описанному нами въ 7-й главѣ этой книги. Для этого въ серумъ вводятъ извѣстное количество различныхъ видовъ микробовъ. Если присутствующіе въ началѣ опыта цитазы исчезаютъ въ концѣ его, то это указываетъ, что ферментъ этотъ былъ поглощенъ бактеріями благодаря фиксатору, который, слѣдовательно, долженъ былъ также находиться въ томъ же серумѣ.

Присутствіе же или исчезновеніе цитазовъ можетъ быть обнаружено присутствіемъ или отсутствіемъ Пфейфферовскаго явленія относительно вибрионовъ.

Примѣненіе этого метода дало возможность Бордэ и Женгу ¹⁾ убѣдиться въ томъ, что серумъ животныхъ, предохраненныхъ противъ нѣсколькихъ видовъ бактерій (чумной палочки, брюшнаго тифа, свиной краснухи, первой сибиреязвенной вакцины, *Proteus vulgaris*) — дѣйствительно заключаетъ легко опредѣлимое количество фиксатора.

Можно, слѣдовательно, допустить, что производство этого вещества приблизительно постоянно въ случаѣ приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ, и что оно составляетъ одинъ изъ самыхъ существенныхъ признаковъ этой категоріи невосприимчивости.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901. T. XV, стр. 289.

Но, спрашивали себя, какова природа вещества, обозначаемого нами фиксаторомъ?

Пфейфферъ и Проскауэръ ¹⁾ пытались, для рѣшенія этого вопроса, употреблять серумъ, дѣйствующій противъ холернаго вибриона и добытый предохранительными прививками животныхъ противъ этого микроба.

Они выполнили длинный рядъ опытовъ, позволившихъ имъ заключить, что вещество это, обозначаемое ими „противохолернымъ веществомъ“ (Cholera-Antikörper) — не отождествимо ни съ какими изъ бѣлковыхъ веществъ серума.

Съ другой стороны, фиксаторъ не соотвѣтствуетъ ни одной изъ солей или экстрактивныхъ частей серума, потому что вещества эти легко діализируютъ, въ то время какъ противохолерное вещество не проходитъ сквозь діализирующую оболочку. Фиксаторъ цѣликомъ осаждается алкогелемъ. Пфейфферъ и Проскауэръ думаютъ, что онъ принадлежитъ къ категоріи растворимыхъ ферментовъ. Мнѣніе это, конечно, раздѣляется большимъ числомъ ученыхъ.

Но что именно придаетъ этому ферменту его столь замѣчательный специфическій характеръ?

Хотя только-что названные нами авторы и не могутъ точно отвѣтить на это, но они указываютъ на аналогію противохолернаго вещества съ растворимыми ферментами дрожжей, изученныхъ Эмилемъ Фишеромъ. Нѣкоторые изъ этихъ ферментовъ дѣйствуютъ исключительно на опредѣленные сахара, также очень специфическимъ образомъ.

Съ логической точки зрѣнія очень возможно было бы приписать специфичность фиксаторовъ чему-то взятому отъ того вида микробовъ, который служитъ для производства этихъ веществъ. Давно извѣстно, что въ старыхъ культурахъ холернаго вибриона, послѣдній превращается въ сферическія зерна — артроспоры Гюппе, очень похожія на тѣ, которыя образуются при Пфейфферовскомъ явленіи. Несомнѣнно слѣдовательно, что существуютъ вибрионные продукты, дѣйствующіе подобно микроцитазамъ и было бы очень интересно найти ихъ въ бактерицидныхъ ферментахъ организма. Эммерихъ и Лёвъ ²⁾ предприняли попытку въ этомъ родѣ. Они приписываютъ приобретенную невосприимчивость особенному веществу, обозначаемому ими „нуклеаз-иммунпротеиномъ“.

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 161.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 9.

Они предполагаютъ, что нуклеазы — микробные продукты, выдѣляемые въ организмъ во время предохранительныхъ прививокъ — соединяются съ протеинными веществами крови и органовъ и производятъ такимъ образомъ вещество, обозначенное этими авторами такимъ сложнымъ названіемъ.

Въ своей послѣдней статьѣ, Эммерихъ и Лёвъ описываютъ даже методъ, помощью котораго можно получить такое вещество внѣ организма. Для этого надо подвергнуть нуклеазъ, образованный микробами въ старыхъ культурахъ, дѣйствію бычачьей крови или, еще лучше — растертой селезенки.

Они приписываютъ полученному веществу способность растворять различныя бактеріи, предохранять и излѣчивать нѣсколько заразныхъ болѣзней. Но они не говорятъ, тождественно ли или сходно это столь замѣчательное вещество съ противомикробными ферментами, состоящими, какъ мы знаемъ, изъ микроцитаза и фиксатора. Надо думать, что они считаютъ его сходнымъ съ алексиномъ Бухнера, который именно и есть смѣсь двухъ названныхъ веществъ. Къ несчастію, изложеніе Эммериха и Лёва никоимъ образомъ не можетъ убѣдить читателя, а статья ихъ не представляетъ ни одного доказательства тому, что они утверждаютъ. Нѣсколько изъ приводимыхъ ими фактовъ противорѣчатъ прочно установленнымъ даннымъ. Такъ, хотя они говорятъ о полномъ раствореніи палочекъ свиной краснухи у предохраненныхъ животныхъ, помощью ихъ растворимой „Erysipelase—Immunprotéidine“, они не доказали этого факта, находящагося въ полномъ противорѣчій съ вполне добросовѣстно выполненными опытами; съ другой стороны они приводятъ противорѣчивые между собою факты. Такъ „Puosulanase—Immunprotéidine“ — обладаетъ необыкновенно сильной бактерицидной способностью не только по отношенію къ палочкѣ синяго гноя, но еще нѣсколькихъ другихъ микробовъ, какъ сибиреязвенная, дифтеритная, тифозная и чумная палочки.

Вещество это быстро растворяетъ бактеріи и излѣчиваетъ экспериментальныя дифтеритъ и сибирскую язву. Но въ то же время оно такъ подвержено загрязненію самыми обыкновенными бактеріями, какъ напр. сѣнной палочкой (*Bac. subtilis*), что приходится защищать его антисептическими веществами. Ко всѣмъ этимъ противорѣчіямъ, неточностямъ и неопредѣленностямъ надо еще прибавить совѣтъ, который даютъ Эммерихъ и Лёвъ бактериологамъ, чтобы и не пробовать повторять ихъ опытовъ, такъ какъ они легко могутъ не удался!

При этихъ условіяхъ, мнѣ кажется, что, несмотря на всю привлекательность попытки приписать бактеріальнымъ продуктамъ роль въ производствѣ противомикробныхъ веществъ, надо отказаться дальше слѣдовать за вышеназванными авторами. Ужъ лучше признать свое незнаніе химическаго состава этихъ веществъ вообще и фиксатора въ частности.

Фиксаторы выдерживаютъ гораздо болѣе высокія температуры, чѣмъ тѣ, которыя разрушаютъ цитазы. Этимъ они приближаются къ агглютинативнымъ веществамъ, столь распространеннымъ въ жидкостяхъ предохраненныхъ животныхъ, такъ что очень долго стремились ихъ отождествлять съ послѣдними. Несомнѣнно, что существуетъ довольно много сходства между фиксаторами и агглютинативными веществами. Оба они въ большомъ количествѣ образуются во время иммунизациі и находятся не только въ кровяной сывороткѣ, но также и въ жидкостяхъ живого организма, а именно, въ жидкостяхъ экссудатовъ и трансудатовъ. Оба они легче цитазовъ проходятъ сквозь пергаментъ. Бухнеръ ¹⁾ установилъ, что его алексины (бактерицидное вещество нормальнаго серума) діализируютъ только въ томъ случаѣ, когда нижней жидкостью служитъ одна чистая вода. Прохожденіе сквозь перепонку, наоборотъ, ничтожно, когда дистиллированная вода замѣнена физиологическимъ растворомъ поваренной соли. Фиксаторы и агглютинирующія вещества (какъ было установлено Женгу ²⁾) для этихъ послѣднихъ) почти цѣликомъ переходятъ сквозь перепонку, когда употребляютъ одну воду и проходятъ на половину, когда нижняя жидкость сколько возможно приближается къ нормальному серуму.

И однако, несмотря на эти аналогіи, надо рѣзко отличать агглютинативную способность серумовъ отъ фиксирующей. Въ кровяныхъ сывороткахъ нормальныхъ животныхъ агглютинативная способность часто очень выражена въ то время, какъ способность фиксировать цитазы почти или совершенно отсутствуетъ. Бордэ и Женгу ²⁾ также нашли, что у выздоравливающихъ отъ тифа серумы бываютъ слабо агглютинирующіе и въ то же время сильно фиксируютъ цитазы.

Данныя, которыя мы приведемъ позднѣе, подтверждаютъ дѣйствительную разницу между способностями фиксировать и агглютинировать.

Агглютинація микробовъ была открыта по поводу изслѣдо-

¹⁾ Münchener Med. Wochenschrift, 1892, стр. 119, 982.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

ваній относительно прибрѣтенныхъ свойствъ кровяной сыворотки предохраненныхъ животныхъ. Шаррэнъ и Роже ¹⁾, пытаясь составить себѣ мнѣніе относительно различія между серумами нормальныхъ животныхъ и предохраненныхъ противъ палочки синяго гноя, замѣтили, что микробъ этотъ нормально развивался въ первомъ и, наоборотъ, производилъ своеобразныя культуры во второмъ. Въмѣсто того, чтобы расти въ видѣ палочекъ, онъ удлинялся въ нити, раздѣленныя на членики; нити эти переплетаются и опускаются на дно сосуда, оставляя на поверхности прозрачный серумъ.

Я могъ подтвердить точность этого факта не только относительно палочки синяго гноя, но и относительно вибриона Гамалѣи и пнеймококка ²⁾. Во всѣхъ этихъ примѣрахъ дѣло шло о видоизмѣненіи микробовъ, развивавшихся въ специфическихъ серумахъ, которые происходили отъ предохраненныхъ животныхъ. Позднѣе Бордэ ³⁾, по поводу своихъ изслѣдованій о бактериолизѣ вибрионовъ *in vitro*, наблюдалъ, что микробы эти, введенные въ кровяную сыворотку предохраненныхъ животныхъ, теряютъ свою подвижность и вскорѣ соединяются въ болѣе или менѣе объемистыя скопленія.

Фактъ этотъ былъ подтвержденъ Груберомъ и Дюргамомъ ⁴⁾, которые впервые примѣнили его къ діагнозу бактериальныхъ видовъ. Они убѣдились въ томъ, что хотя агглютинативная способность предохраненныхъ животныхъ и не строго специфична, тѣмъ не менѣе ею можно воспользоваться для распознаванія нѣкоторыхъ бактерій, а именно холернаго вибриона и тифознаго коккобацилла.

Но, независимо отъ этого результата, Груберъ ⁵⁾ попытался представить теорію прибрѣтенной невосприимчивости, основанную на агглютинативной способности серума. Относительно явленій при разрушеніи микробовъ, онъ принялъ мысль Бордэ о содѣйствіи двухъ веществъ, одно изъ которыхъ, собственно говоря бактерицидное вещество, ничто иное какъ алексинъ Бухнера, въ то время какъ второе и есть именно вещество, агглютинирующее микробовъ. По мнѣнію Грубера, агглютинація заключается въ набуханіи оболочки бактерій, при чемъ она становится сли-

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1889, стр. 667.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 473.

³⁾ Id. 1895, т. IX, стр. 462.

⁴⁾ Münchener Med. Wochenschrift, 1896, стр. 285.

⁵⁾ Wiener klin. Wochenschrift, стр. 183, 204.

зистой, что и вызываетъ склеиваніе микробовъ и образованіе ихъ скучиванія. Превращеніе въ такое состояніе и потеря подвижности должны облегчать разрушительное дѣйствіе алексина. Въ этихъ случаяхъ приобретеннаго иммунитета вмѣшательство фагоцитовъ является совершенно вторичнымъ, такъ какъ они поглощаютъ микробовъ уже сильно поврежденныхъ совокупнымъ вліяніемъ агглютинина и алексина. При этой невосприимчивости, главная роль, по его мнѣнію, принадлежитъ агглютинативному веществу, которое есть ничто иное какъ микробный продуктъ, видоизмѣненный макрофагами и выдѣленный въ кровь.

Особенно важное значеніе приобрѣло открытіе агглютинаціи микробовъ, благодаря своему приложенію къ діагнозу брюшного тифа. Видалю ¹⁾ удалось установить, что тифозные коккобациллы легко агглютинируются подъ вліяніемъ кровяного серума и другихъ жидкостей (молока, выпотовъ, слезъ, и т. д.) происходящихъ отъ тифозныхъ больныхъ.

Такъ какъ фактомъ этимъ можно было пользоваться для ранняго опредѣленія тифа, то его стали очень тщательно изучать и собрали по этому поводу множество очень интересныхъ данныхъ. Общій результатъ этихъ изслѣдованій согласенъ съ выводами Видаля, и серодиагностика тифа заняла существенное положеніе между методами опредѣленія этой болѣзни. Но эта сторона вопроса не касается интересующей насъ задачи невосприимчивости. Поэтому мы не можемъ здѣсь останавливаться на изученіи серодиагностики тифа и нѣкоторыхъ другихъ болѣзней (какъ холеры, чахотки, воспаленія легкихъ). Мы должны даже воздержаться отъ разбора гипотезъ, высказанныхъ относительно механизма агглютинаціи. Вопросъ этотъ возбудилъ очень много споровъ между сторонниками химическихъ теорій, по мнѣнію которыхъ агглютининъ долженъ дѣйствовать непосредственно на агглютированное вещество микробовъ, и защитниками физической теоріи, изложенной Бордэ ²⁾. Онъ приписываетъ агглютинацію измѣненіямъ въ молекулярныхъ притяженіяхъ, соединяющихъ агглютинируемые элементы или между собою, или же съ окружающей жидкостью.

Въ теченіе нѣкотораго времени предполагали, что наблюденія Рожэ ³⁾ рѣшили вопросъ въ пользу теоріи Грубера. Рожэ

¹⁾ Bulletin de le soc. Méd. des Hôpitaux, 1896, 27 Juin.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 225.

³⁾ Revue générale des sciences, 1896, т. VII, стр. 770.

видѣлъ, что клѣточные оболочки *Oidium albicans*, развившагося въ специфическомъ серумѣ, увеличивались въ объемъ и значительно набухали. Но возраженія, высказанныя Краусомъ и Зенгомъ¹⁾ съ одной стороны и Бордэ, съ другой—нанесли этой точкѣ зрѣнія серьезный ударъ. Такъ какъ серумъ Рожэ не былъ освобожденъ отъ своихъ цитазовъ (алексина), то слизистость грибной оболочки никоимъ образомъ не могла быть приписана агглютинирующему. Когда Бордэ²⁾ показалъ, что красные кровяные шарики подъ вліяніемъ серума подвергаются столь-же сильной агглютинаціи какъ и микробы, то стало возможнымъ изучить это явленіе на очень крупныхъ красныхъ шарикахъ птицъ. При этомъ однако никогда нельзя было наблюдать никакого ослизненія клѣточной стромы.

Въ смѣси изъ красныхъ шариковъ птицъ и млекопитающихъ, подверженной дѣйствію такого серума, который агглютинируетъ только птичьи шарики, кровяные шарики позвоночныхъ никогда не склеивались съ первыми. Между тѣмъ это должно-бы было произойти, если-бы оболочка агглютинированныхъ кровяныхъ шариковъ дѣйствительно стала-бы слизистой. Итакъ, собранные до сихъ поръ факты говорятъ въ пользу физической теоріи Бордэ, проводящей аналогію между явленіями агглютинаціи и створаживанія.

Въ вопросѣ объ агглютинаціи насъ всего болѣе интересуеетъ отношеніе этого явленія къ невосприимчивости.

Въ 7-ой главѣ мы уже упомянули о доводахъ, не позволяющихъ приписать сколько нибудь существенную роль агглютинативной способности жидкостей при естественной невосприимчивости противъ микробовъ. Намъ остается изучить значеніе этого свойства при приобрѣтенной невосприимчивости, гдѣ агглютинація микробовъ жидкостями гораздо чаще и сильнѣе, чѣмъ при естественномъ иммунитѣ.

Прежде всего мы должны поставить слѣдующій вопросъ: дѣйствительно-ли агглютинативная способность такъ постоянна въ жидкостяхъ предохраненныхъ животныхъ? Несомнѣнно, что кровяная сыворотка животныхъ, ставшихъ невосприимчивыми, болѣею частью агглютинируетъ соотвѣтствующихъ микробовъ. Явленіе это можетъ быть болѣе или менѣе выраженнымъ, но оно существуетъ въ большинствѣ случаевъ. Однако бываютъ при-

¹⁾ Wiener klin. Wochenschrift. 1899, стр. 1.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 688.

мѣры, когда, несмотря на невосприимчивость, вызванную предохранительными прививками, серумъ не обнаруживаетъ никакой агглютинативной способности. Убѣдившись въ томъ, что нѣкоторыя бактеріи (палочка синяго гноя, пнеймококкъ, *Vibrio Metchnikovi*) развиваются въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ въ видѣ удлиненныхъ и болѣе или менѣе переплетенныхъ нитей, я былъ совершенно подготовленъ признать общее значеніе этого явленія.

Но изученіе одного коккобацилла, производящаго воспаленіе легкихъ и кишекъ у свиней, и изолированнаго Шантемессомъ во время эпизоотіи въ Жентильи, убѣдило меня въ противномъ. Такъ какъ микробъ этотъ отличается большой подвижностью, то я думалъ¹⁾, что онъ тождественъ съ микробомъ, называемомъ американцами „hog-cholera“. Я послалъ образецъ его Т. Смигу²⁾, имѣющему большую опытность въ этомъ вопросѣ и онъ отнесъ его къ виду, производящему „swine plague“.

Какъ извѣстно, вопросъ о самостоятельности этихъ двухъ микробовъ не рѣшенъ окончательно, такъ что невозможно высказаться совершенно опредѣленно по этому поводу. Къ счастью, это не имѣетъ большого значенія съ точки зрѣнія интересующаго насъ вопроса невосприимчивости. Я долженъ особенно подчеркнуть, что коккобацилла этотъ, посѣянный въ серумѣ кроликовъ, предохраненныхъ противъ микробовъ Жентильи, образуетъ очень обильныя и однообразно-мутныя культуры. При изслѣдованіяхъ, предпринятыхъ въ такое время, когда еще не имѣли понятія о быстрой агглютинаціи микробовъ, сразу перенесенныхъ въ специфическій серумъ, я убѣдился только въ томъ, что коккобациллы, растущіе въ кровяномъ серумѣ предохраненныхъ кроликовъ, сохраняли свою нормальную форму и образовывали общее помутненіе жидкости. Съ тѣхъ поръ часто наблюдали, что способъ роста въ серумѣ даетъ еще болѣе тонкія указанія, чѣмъ агглютинація, въ строгомъ смыслѣ слова, когда къ серуму прибавленъ микробъ, развившійся на своей обыкновенной средѣ. Такъ, Пфаундлеръ³⁾ наблюдалъ, что коли-бацилла и *Proteus vulgaris* не агглютинируемы нѣкоторыми серумами, тѣмъ не менѣе развивались въ нихъ своеобразно и образовывали очень длинныя и переплетенныя нити. Когда серумъ неспособенъ обнаружить

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 289.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1894, т. XVI, стр. 235.

³⁾ Centralblatt für Bakteriologie 1896, т. XIX, стр. 191.

свои свойства посредствомъ агглютинативной реакціи, то его за-сѣваютъ соотвѣтствующимъ микробомъ и сравниваютъ развитие послѣдняго съ его-же развитіемъ въ нормальномъ серумѣ. Часто наблюдаютъ при этомъ очень рѣзкую разницу, когда тотъ-же микробъ растетъ въ видѣ нитей въ специфическомъ серумѣ и образуетъ только палочки въ нормальномъ. Иногда даже обозначаютъ первый родъ развитія подъ именемъ „реакціи Пфаундлера“.

Итакъ, въ серумѣ кроликовъ, привитыхъ противъ микроба Жентильи, не образуется нитей, какъ при агглютинативной реакціи, а развиваются палочки. Не смотря на это, животныя, отъ которыхъ взяты серумъ, хорошо выдерживаютъ зараженіе.

Въ болѣе недавнее время, Карлинскій ¹⁾ изучилъ свойства серумовъ животныхъ, привитыхъ коккобациллами „hog-cholega“ и „swine plague“. Онъ убѣдился въ томъ, что кровяная сыворотка быка, повторно привитаго культурами „hog-cholega“, не только не была способна убивать коккобациллъ обѣихъ свиныхъ болѣзней, но даже „не производила никакой агглютинаціи“ обѣихъ микробовъ и не останавливала подвижности коккобацилла „hog-cholega“. Съ другой стороны, были добыты кровяныя сыворотки другихъ животныхъ видовъ (собаки, свиньи), которыя вызывали типичную агглютинацію коккобацилла „hog-cholega“ ²⁾.

Въ предыдущей главѣ мы уже приводили опытъ Женгу относительно серума собаки, привитой вирулентной сибиреязвенной культурой. Серумъ этотъ не агглютинировалъ даже сибиреязвенныя палочки первой Пастеровской вакцины.

А между тѣмъ, другая собака, привитая ослабленной культурой этого микроба, давала агглютинирующій серумъ. Предохраненіе у первой собаки было гораздо дальше подвинуто, чѣмъ у второй; однако агглютинирующая способность ихъ серумовъ слѣдуетъ обратному порядку.

Въ своемъ изслѣдованіи о невосприимчивости къ сибирской язвѣ Савченко установилъ, что подкожный эксудатъ предохраненныхъ крысъ не агглютинируетъ палочекъ сибирской язвы, обнаруживающихъ обыкновенно столь сильную склонность собираться въ кучки.

Агглютинація была особенно тщательно изучена при брюшномъ тифѣ. Какъ извѣстно, послѣ этой болѣзни наступаетъ не-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVIII, стр. 406.

²⁾ Fifteenth ann. Report of the Bureau of Animal Industry 1898, т. XI, стр. 348. Pl. XI.

восприимчивость, длящаяся очень продолжительное время. Однако агглютинативная способность крови большею частью значительно уменьшается и исчезаетъ уже черезъ нѣсколько недѣль послѣ начала выздоровленія. Только въ болѣе рѣдкихъ случаяхъ длится она въ теченіе годовъ¹⁾. Наоборотъ, во время аспирексии, предшествующей новому приступу брюшного тифа и во время самаго приступа — агглютинативная способность можетъ обнаруживаться очень рѣзко. По наблюденію, приведенному Видалемъ и Сикаромъ²⁾, у одного больного агглютинативная способность поднялась за два дня до приступа до такой степени (1 : 150), которой она никогда не достигала во время перваго заболѣванія, „Наступленіе приступа два дня послѣ этого“, прибавляютъ авторы, „еще разъ показываетъ, что агглютинативная реакція не соотвѣтствуетъ явленію иммунизации“. Аналогичные факты были нѣсколько разъ указаны различными наблюдателями.

Приведенные нами примѣры показываютъ, что съ одной стороны серумъ особъ, одаренныхъ приобрѣтенной невосприимчивостью, можетъ не имѣть агглютинативнаго свойства, въ то время какъ, съ другой стороны, способность эта можетъ быть очень развита въ серумѣ чувствительныхъ людей.

Вытекающій отсюда выводъ подтверждается цѣлымъ рядомъ другихъ фактовъ. Такъ, Салимбени³⁾ показали, что холерные вибрионы не агглютинируются въ организмѣ предохраненныхъ животныхъ. Подкожный эксудатъ лошади, предохраненной большимъ количествомъ этихъ микробовъ, агглютинируетъ коховскій вибрионъ только внѣ организма.

Когда этотъ эксудатъ взять вскорѣ послѣ прививки вибрионовъ, послѣдніе образуютъ равномерную муть въ жидкости.

Но достаточно кратковременнаго пребыванія на воздухѣ для того, чтобы вибрионы агглютинировались въ томъ-же эксудатѣ.

Руководимый этимъ наблюденіемъ, Салимбени выполнилъ сравнительные опыты относительно дѣйствія серума предохраненныхъ животныхъ, не въ ихъ организмѣ, а въ сосудахъ, лишенныхъ кислорода съ одной стороны и открытыхъ доступу воздуха, съ другой. Въ первыхъ агглютинація или не происходила, или была очень неполная; во вторыхъ-же она наступала немедленно.

Фактъ этотъ вполне согласуется съ наблюденіемъ Пфейффе-

¹⁾ Widal et Sicard. Bul. et mém. de la Soc. des médecins d'hôpitaux, 1896, стр. 684.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 411.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 277.

ровскаго явленія въ жидкости брюшной полости морскихъ свинокъ, заключающей зерна, происшедшія изъ совершенно изолированныхъ вибрионовъ. Въ этомъ отношеніи была найдена разница съ другими микробами. Такъ, Георгіевскій наблюдалъ агглютинацію палочекъ синяго гноя подъ вліяніемъ серума предохраненныхъ животныхъ, даже и въ сосудахъ, лишенныхъ кислорода. Дюргамъ наблюдалъ тотъ же фактъ относительно тифознаго коккобацилла.

Но когда Трумпъ¹⁾ пожелалъ убѣдиться въ присутствіи агглютинаціи того же микроба внутри организма хорошо предохраненныхъ морскихъ свинокъ, то онъ получилъ неопредѣленные результаты. Изъ своихъ опытовъ онъ выводитъ, что „образованіе скопленій тифозныхъ палочекъ можетъ предшествовать растворенію бактерій также и въ самомъ организмѣ животнаго; но только при опредѣленныхъ условіяхъ, когда степень невосприимчивости животнаго достаточно высока и когда введенные микробы не слишкомъ многочисленны“ (стр. 130).

Въ случаѣ тифознаго коккобацилла, агглютинація до известной степени происходитъ внутри организма, но она значительно сильнѣе въ жидкостяхъ, выведенныхъ изъ него и подверженныхъ дѣйствію воздуха.

Много разъ было установлено, что агглютинація микробовъ специфическими серумами не мѣшаетъ имъ ни жить, ни размножаться.

Эти агглютинированные микробы не теряютъ также своей вирулентности. Исаевъ²⁾ въ своей лабораторіи сдѣлалъ по этому вопросу работу надъ пнеймококкомъ. Онъ предохранялъ кроликовъ противъ этого микроба и убѣдился, что послѣдній хорошо растетъ въ его кровяной сывороткѣ. Только, вмѣсто типичной ланцетовидной формы диплококка, онъ образуетъ при этихъ условіяхъ очень длинныя цѣпочки, въ видѣ настоящихъ стрептококковъ.

Профильтровавъ эти культуры, чтобы освободить ихъ отъ серума, онъ врыскивалъ ихъ кроликамъ и мышамъ и убѣдился, что пнеймококки вполне сохранили свою первоначальную вирулентность.

Санарелли³⁾ выполнилъ аналогичные опыты съ вибрионами

¹⁾ Archiv für Hygiene, 1898, т. XXXIII, стр. 124.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 260.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 225.

Гамалѣи, также образующими цѣпочки въ сывороткѣ предохраненныхъ животныхъ. Послѣ фильтрованія сквозь пропускную бумагу и промыванія физиологической водой вибрионы оказались на столько-же вирулентными, какъ и ихъ свидѣтели, развившіеся въ серумѣ чувствительныхъ животныхъ. Позднѣе Мениль ¹⁾ сдѣлалъ то же наблюденіе относительно палочки свиной краснухи. Онъ одновременно изслѣдовалъ культуры, агглютинированныя послѣ ихъ образованія и другія въ началѣ ихъ развитія. Культурная жидкость декантировалась и замѣнялась новымъ бульономъ до полного устраненія серума. Мыши, привитыя промытыми такимъ образомъ микробными скопленіями, погибали черезъ обыкновенный срокъ.

Это доказываетъ, что „агглютинація нисколько не измѣняетъ жизненности и вирулентности палочекъ свиной краснухи“ (стр. 492).

Понятно, что въ виду всѣхъ этихъ фактовъ, становится невозможнымъ поддерживать теорію Макса Грубера, по которой агглютинативная способность будто лежитъ въ основѣ приобрѣтенной невосприимчивости. Напечатавъ нѣсколько предварительныхъ замѣтокъ въ 1896 году, ученый этотъ до сихъ поръ еще не развилъ подробнѣе свою гипотезу.

Никто впрочемъ и не пытался поддержать ее.

Возможно, что въ нѣкоторыхъ частныхъ случаяхъ, устраненіе движенія очень подвижныхъ бактерій и агглютинація ихъ — могутъ облегчить реакцію организма, а именно быстроту фагоцитоза. Такъ, Безрѣдка ²⁾ наблюдалъ выживаніе своихъ морскихъ свинокъ, привитыхъ тифозными коккобациллами, предварительно смѣшанныхъ съ кровяной сывороткой новыхъ животныхъ. Наиболѣе дѣятельнымъ изъ этихъ серумовъ оказался бычачій, нагрѣтый до 60°. Морскія свинки давали гораздо менѣе дѣйствительный серумъ.

Сопротивляемость морскихъ свинокъ, привитыхъ въ брюшную полость, была пропорціональна агглютинаціи микробовъ. Безрѣдка настаиваетъ на той легкости, съ которой соединенные въ большія кучки коккобациллы поглощались фагоцитами.

Онъ указываетъ также на извѣстное возбуждающее дѣйствіе серумовъ относительно лейкоцитовъ. Когда онъ впрыскивалъ морскимъ свинкамъ смѣсь тифозныхъ микробовъ съ только что

¹⁾ Id. 1898, т. XII, стр. 481.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

приготовленнымъ серумомъ, то животныя эти погибали отъ инфекции. Но когда онъ на нѣкоторое время оставлялъ микробовъ въ соприкосновеніи съ серумомъ морскихъ свинокъ внѣ организма и впрыскивалъ смѣсь только послѣ того какъ произошла агглютинація, — то привитыя животныя обыкновенно выживали. Опытъ этотъ указываетъ на роль агглютинаціи въ сопротивленіи и въ то же время доказываетъ, что въ организмѣ морской свинки агглютинація микробовъ въ комки не достигаетъ той степени, какъ въ серумѣ, подготовленномъ и предоставленномъ доступу воздуха.

Во всякомъ случаѣ, данныя, собранныя Безрѣдкой, никоимъ образомъ не могутъ ни служить доводами въ пользу существенной роли агглютинаціи при приобретенномъ иммунитетѣ, ни уменьшить значеніе фактовъ, указанныхъ относительно отсутствія агглютинаціи въ случаяхъ приобретеннаго иммунитета и относительно вирулентности агглютинированныхъ микробовъ. Роль агглютинаціи при этой невосприимчивости случайная и вполнѣ второстепенная.

Съ цѣлью опредѣлить происхожденіе агглютинина въ организмѣ, приобретенную невосприимчивость, были предприняты спеціальныя изслѣдованія. Всѣ авторы сходятся на томъ, что изъ всѣхъ частей организма — кровь всего богаче агглютининомъ. Этого вещества столько-же въ кровяной сывороткѣ, какъ и въ плазмѣ. Изъ этого результата, подтвержденнаго присутствіемъ агглютинативной способности и въ другихъ жидкостяхъ, какъ въ околосердечной, въ отечной, бѣдной клѣточными элементами и т. д. — вытекаетъ, что агглютининъ циркулируетъ въ крови и лимфѣ живого организма. Нѣсколько авторовъ, изъ которыхъ я назову Ашара и Бенсода ¹⁾, Арлуэна ²⁾, Видаля и Сикара ³⁾, поставили вопросъ: не образуется-ли агглютининъ прежде, чѣмъ перейти въ кровь, въ эксудатѣ, развившемся на мѣстѣ прививки микробовъ? Всѣ они пришли къ отрицательному выводу, такъ какъ никогда не удавалось находить больше агглютинина въ эксудатѣ, чѣмъ въ крови.

Пфейфферъ и Марксъ ⁴⁾ иногда наблюдали, что селезенка отъ животныхъ, привитыхъ холернымъ вибриономъ, обнаруживала

¹⁾ Archives de Médecine expérimentale. 1896, стр. 759.— Bensaude. Le phénomène de l'agglutination des microbes. Paris. 1897, стр. 252.

²⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie. 1897, стр. 104.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur. T. XI, стр. 376.

⁴⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т XXVII, стр. 272.

раннюю агглютинативную способность; но результатъ этотъ оказался недостаточно постояннымъ, чтобы позволить имъ вывести изъ него окончательное заключеніе. Нѣсколько позднѣе, Ванъ Эмденъ¹⁾ подробно изучилъ распредѣленіе агглютинативной способности въ организмѣ, привитомъ *Bacillus aërogenes*. Исслѣдованія эти привели его къ тому выводу, что именно селезенка и лимфатическіе органы служатъ источникомъ агглютининовъ. Вскорѣ послѣ прививки микробовъ, экстрактъ селезенки оказался болѣе агглютинативнымъ, чѣмъ кровь и всѣ другіе органы. У кролика, которому вырѣзали селезенку, роль эта выполнялась костнымъ мозгомъ и, вѣроятно, также лимфатическими железами. Но это преобладаніе кровообразовательныхъ органовъ было непродолжительнымъ; вскорѣ кровяная жидкость становилась гораздо болѣе значительнымъ очагомъ агглютинативной способности.

Доказательствомъ того, что вопросъ о происхожденіи агглютининовъ очень сложенъ и труденъ, служитъ очень тщательно выполненное исслѣдованіе Женгу²⁾ относительно агглютинаціи ослабленной сибире-язвенной палочки (1-ой вакцины Пастера) жидкостями и органами какъ новыхъ, такъ и подготовленныхъ свинокъ. Ему никогда не удалось подтвердить результаты Ванъ Эмдена, добытые съ другимъ микробомъ. У морскихъ свинокъ Женгу кровь всегда оказывалась значительно болѣе агглютинативной, органы же обнаруживали эту способность въ слабой степени и непостоянно. Такъ какъ экстракты изъ лейкоцитовъ всегда оказывались значительно менѣе дѣйствительными, чѣмъ кровь и эксудаты, то Женгу долженъ былъ заключить, что нельзя признать агглютинины продуктами клѣтокъ организма. Онъ слѣдующимъ образомъ высказывается по этому поводу: „Организмъ играетъ относительно пассивную роль въ увеличеніи агглютинативной способности своей крови“.

Я думаю, что несмотря на факты, установленные Женгу, заключеніе его не можетъ считаться окончательнымъ. Приходится приписать агглютинативное свойство, развивающееся въ организмѣ, какому-нибудь клѣточному влиянію; въ самомъ дѣлѣ, извѣстно, что продолжительное пребываніе микробовъ въ жидкостяхъ животнаго происхожденія не въ состояніи вызвать въ нихъ этой способности. Такъ какъ опыты Женгу не позволили

¹⁾ *Id.* 1899, т. XXX, стр. 19.

²⁾ *Archives Internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* 1899, т. VI, стр. 299.

ему приписать образованіе агглютинина ни одному изъ клѣточныхъ элементовъ, то приходится заключить, что, несмотря на свою совершенную точность, они были недостаточны для разрѣшенія этого вопроса. Женгу вскрывалъ своихъ животныхъ въ такой періодъ, когда кровь ихъ агглютинировала уже довольно сильно. Въ это время органы обладали этой способностью въ гораздо болѣе слабой степени. Быть можетъ, еслибы онъ изслѣдовалъ ихъ тогда, когда кровь обладала гораздо менѣе рѣзкими агглютинативными свойствами, то экстрактъ органовъ агглютинировалъ бы сильнѣе. Въ своемъ изслѣдованіи относительно резорбированія клѣтокъ я нѣсколько разъ наблюдалъ, что брюшная жидкость морскихъ свинокъ, привитыхъ гусяной кровью, становилась агглютинативной прежде кровяной сыворотки. Позднѣе, наоборотъ, кровь обнаруживала болѣе сильную агглютинативную способность, чѣмъ брюшная жидкость. Если къ этому факту присоединить результаты опытовъ Ванъ Эмдена, то приходится склониться въ пользу предположенія, что клѣтки, находящіяся въ брюшномъ экссудатѣ и въ лимфатическихъ органахъ, играютъ роль въ производствѣ агглютинина. Но такъ какъ вопросъ о происхожденіи агглютинативной способности очень сложенъ, то невозможно, при неполнотѣ нашихъ знаній, высказаться болѣе утвердительно. Къ счастью, изъ всѣхъ данныхъ относительно этого явленія вытекаетъ, что агглютинативная способность играетъ очень малосущественную роль въ невоспріимчивости и потому мы можемъ продолжать заниматься нашей общей задачей, не слишкомъ заботясь о происхожденіи агглютинативной способности.

Между точными результатами, вытекающими изъ изученія агглютининовъ, надо особенно указать на тотъ фактъ, что вещества эти никоимъ образомъ не могутъ быть отождествляемы съ фиксаторами. Послѣдніе довольно долго обозначались подъ именемъ предохранительныхъ веществъ. Бордэ обозначаетъ ихъ такимъ образомъ въ первыхъ статьяхъ, гдѣ идетъ о нихъ рѣчь. Причина этого наименованія объясняется тѣмъ, что въ теченіе цѣлаго ряда годовъ присутствіе фиксаторовъ обнаруживалось главнымъ образомъ предохранительными свойствами заключающихъ ихъ средъ.

Чтобы дать себѣ отчетъ въ этомъ предохранительномъ свойствѣ, занимающемъ такое важное мѣсто при изученіи приобрѣтенной невоспріимчивости, надо вернуться къ тому времени, когда въ наукѣ старались установить роль жидкостей въ иммунитѣ. Вскорѣ послѣ первыхъ изслѣдованій бактерицидной спо-

способности крови, хотѣли приложить результаты, добытые въ этомъ направленіи, къ предохраненію животныхъ помощью впрыскиваемой крови.

Первый шагъ въ этомъ направленіи былъ сдѣланъ Ришэ и Эрикуромъ (Héricourt)¹⁾. Имъ удалось предохранить кроликовъ противъ разновидности стафилококка помощью дефибринированной крови собаки. Последняя оказалась естественно невосприимчивой къ этому микробу и кровь новой собаки оказывала уже нѣкоторое предохранительное вліяніе на кроликовъ, привитыхъ стафилококкомъ. Но дѣйствіе это было значительно болѣе рѣзкимъ, когда Ришэ и Эрикуръ употребляли дефибринированную кровь собакъ, предварительно привитыхъ тѣмъ-же стафилококкомъ. Вскорѣ послѣ этого открытія, Берингъ²⁾ нашелъ антитоксины въ кровяной сывороткѣ животныхъ, предохраненныхъ противъ тетаническаго и дифтеритнаго ядовъ.

Въ сотрудничествѣ съ Китазато онъ показалъ, что серумъ такихъ животныхъ, привитой новымъ животнымъ, вѣрнымъ образомъ предохранялъ ихъ отъ отравленія дифтеритнымъ и тетаническимъ ядами. Это крупное открытіе, подтвержденное со всѣхъ сторонъ и распространенное на другіе яды, подало поводъ думать, что всякій разъ, когда серумъ обнаруживаетъ какое-нибудь предохранительное свойство, послѣднее зависитъ исключительно отъ его способности мѣшать дѣйствію токсиновъ. Болѣе глубокое изученіе явленій, происходящихъ подъ вліяніемъ серумовъ, показало, однако, ошибочность этого мнѣнія. Намъ удалось доказать³⁾, что кровяная сыворотка кроликовъ, привитыхъ противъ микроба пнеймоэнтерита изъ Жентильи, мѣшала смертельному зараженію новыхъ кроликовъ. А между тѣмъ, серумъ этотъ не имѣлъ никакого вліянія на ядъ того же микроба: кролики, получавшіе минимальную смертельную дозу этого яда, смѣшаннаго съ серумомъ привитыхъ кроликовъ, погибали отъ быстрого отравленія точно такъ-же, какъ и ихъ свидѣтели.

Очевидно, что серумъ, мѣшавшій зараженію, нисколько не стѣсняя отравленіе, не могъ быть отнесенъ къ категоріи антитоксичныхъ серумовъ. Мы, слѣдовательно, имѣли здѣсь дѣло съ новымъ свойствомъ жидкостей, которое и было обозначено нами предохранительной, или антиинфекціонной способностью.

¹⁾ С. r. de l'Académie des Sciences, 1888, т. CVII, стр. 750.

²⁾ Behring u. Kitasato. Deutsche Med. Wochenschrift. 1900, стр. 1113.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1892, т. VI, стр. 299.

Выводъ этотъ былъ тѣмъ болѣе неизбежнымъ, что серумъ, о которомъ идетъ рѣчь, не былъ ни бактерициднымъ, ни агглютина- тивнымъ.

Это открытіе было вскорѣ подтверждено Пфейфферомъ ¹⁾ относительно холернаго вибриона. Животныя, предохраненныя противъ этого микроба, доставляли ему серумъ, который, не будучи вовсе антитоксичнымъ, очень хорошо предохранялъ новыхъ свинокъ. Онъ мѣшалъ имъ погибать отъ вибрионной инфекціи; но привитой въ брюшную полость, онъ вызывалъ въ ней зернистое перерожденіе холерныхъ вибрионовъ, или Пфейфферовское явленіе. Вотъ почему Пфейфферъ обозначилъ предохранительный серумъ противъ вибриона подъ именемъ бактерициднаго серума. Такъ какъ зернистое перерожденіе, подъ вліяніемъ этого серума, обнаруживалось только относительно холернаго вибриона и никогда не наблюдалось съ другими видами вибрионовъ, то Пфейфферъ обозначилъ дѣйствующее при этомъ вещество подъ именемъ „специфичнаго холернаго противо-вещества“ (specifische Cholera Antikörper). Послѣднее, по его теоріи, должно образовываться въ живомъ организмѣ на счетъ недѣятельнаго противо-вещества, превращаемаго въ дѣятельное подъ вліяніемъ эндотелія брюшной полости.

Легко было подтвердить возможность предохраненія чувствительныхъ животныхъ помощью серумовъ предохраненныхъ животныхъ, совершенно помимо какой-бы то ни было антитоксической способности; фактъ этотъ былъ распространенъ и на другія заразныя болѣзни. Пфейфферъ и Коллэ ²⁾, Функъ ³⁾, Шантемессъ и Видалъ ⁴⁾ доказали это относительно экспериментальной болѣзни животныхъ, вызванной тифознымъ коккобацилломъ; Лёффлеръ и Абель ⁵⁾ — относительно коли-бацилла, и т. д. Вскорѣ предохранительная или противузаразная способность серума и другихъ жидкостей животныхъ, ставшихъ невоспріимчивыми, была признана общераспространеннымъ свойствомъ.

Пфейфферъ со своими сотрудниками, такъ же какъ и многіе другіе изслѣдователи, особенно настаивали на бактерицидномъ характерѣ этихъ предохранительныхъ жидкостей. Хотя и замѣчали, что серумы предохраненныхъ животныхъ часто бывали почти или

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 268; т. XVIII, стр. 1.

²⁾ Id. 1896, т. XXI, стр. 203; Deutsche med. Wochenschrift. 1896, стр. 185, 735.

³⁾ La Sérothérapie de la fièvre typhoïde. Bruxelles. 1896.

⁴⁾ Bulletin de la Soc. Méd. des Hôpitaux. 1893, стр. 27, janvier.

⁵⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 51; — Festschrift. z. 100 jähr. Stiftungsfeier d. med. chir. Fr. Wilh. Institutes. 1895.

совершенно неспособны убивать соответствующихъ микробовъ, тѣмъ не менѣе ихъ считали бактерицидными, потому что, впрыснутые въ брюшную полость новыхъ животныхъ, они вызывали зернистое перерожденіе вибрионовъ, или же нѣкоторыя явленія внѣклеточнаго разрушенія у нѣсколькихъ другихъ бактерій. Продолжая изслѣдованія по этому пути, Френкель и Зобернгеймъ ¹⁾ наткнулись на фактъ, имѣющій очень большое значеніе. Они нашли, что предохранительное вещество серума вакцинированныхъ противъ вибриона животныхъ, выдерживало нагрѣваніе до 70°.

Подверженный влиянію этой температуры, серумъ совершенно терялъ всю свою бактерицидную способность, но оставался такимъ же предохранительнымъ какъ и не нагрѣтый, когда его впрыскивали чувствительнымъ животнымъ. Опытъ этотъ, много разъ подтвержденный съ тѣхъ поръ, далъ возможность отдѣлить бактерицидную способность отъ предохранительной въ тѣхъ случаяхъ, когда онѣ обѣ соединены въ одномъ серумѣ. Позднѣ свѣдѣніе это оказалось очень полезнымъ въ рукахъ Бордэ, когда онъ продолжалъ свои изслѣдованія относительно содѣйствія обоихъ веществъ въ приобрѣтенной невосприимчивости.

Возможность получить Пфейфферовское явленіе внѣ организма, вызвавъ дѣятельность предохранительнаго серума помощью брюшной жидкости или кровяной сыворотки новыхъ непрехохраненныхъ животныхъ, — еще болѣе облегчила изученіе механизма дѣйствія обоихъ веществъ въ случаѣ приобрѣтенной невосприимчивости. Именно благодаря этому методу, Бордэ далъ намъ столько цѣнныхъ указаній относительно противохолерныхъ, а позднѣе — гемолитическихъ серумовъ.

Открытіе Эрлиха и Моргенрота ²⁾ фиксаціи чувствительными элементами вещества, выдерживающаго высокія температуры (65°—70°), представляетъ новый существенный шагъ въ изученіи приобрѣтенной невосприимчивости. Бордэ примѣнилъ его къ микробамъ и съ тѣхъ поръ стало возможнымъ гораздо болѣе точнымъ образомъ изучать дѣйствіе специфическихъ предохранительныхъ серумовъ.

Но уже до этого послѣдняго этапа, пройденнаго наукой, можно было опредѣлить отношенія между предохранительной и агглютинативной способностями животныхъ, ставшихъ невосприимчивыми. Обѣ онѣ выдерживаютъ приблизительно одинаковыя температуры;

¹⁾ Hygienische Rundschau. 1894, T. IV, стр. 97, 145.

²⁾ Berliner klin. Wochenschrift. 1899, стр. 6.

обѣ находятся въ кровяной плазмѣ и переходятъ въ жидкости эксудатовъ и трансудатовъ. Но, какъ было сказано выше, можно съ увѣренностью утверждать, что обѣ эти способности вполне самостоятельны. Пфейфферъ очень настаивалъ на томъ, что часто очень предохранительные серумы проявляютъ только слабую агглютинативную способность, и обратно. Во время разслѣдованія одной тифозной эпидеміи ¹⁾, онъ имѣлъ случай изучить серумъ выздоравливающихъ отъ тифа. Точное опредѣленіе обѣихъ способностей показало, что еле замѣтная агглютинативная способность можетъ совмѣщаться съ сильнѣйшей предохранительной. Георгіевскій ²⁾ сдѣлалъ аналогичныя наблюденія относительно животныхъ, предохраненныхъ противъ палочки сивяго гноя. Серумъ козы, хотя и былъ болѣе агглютинативнымъ, но всегда оказывался менѣе предохранительнымъ, чѣмъ у кролика. Сходный результатъ былъ полученъ относительно серума предохраненной морской свинки. „Отсюда вытекаетъ, — заключаетъ Георгіевскій — что свойство серумовъ агглютинировать палочки сивяго гноя не параллельно съ ихъ предохранительной способностью“ (ст. 304). Примѣры эти настолько многочисленны, что позволяютъ признать самостоятельность каждой изъ этихъ способностей въ специфическихъ серумахъ.

Итакъ, предохранительная или противозаразная способность не соотвѣтствуетъ агглютинативной. Но имѣемъ ли мы право отождествлять ее съ фиксирующимъ веществомъ, т. е. съ фиксаторомъ (веществомъ, вызывающимъ чувствительность, иммунизирующимъ, промежуточнымъ, или амбоцентромъ)? Изъ того факта, что Бордэ сначала обозначалъ фиксатора именно предохранительнымъ веществомъ, можно было бы вывести утвердительное заключеніе. Вопросъ этотъ имѣетъ большое значеніе и потому его надо разобратъ поближе. Съ тѣхъ поръ какъ найдено точное средство для распознаванія присутствія фиксаторовъ, стало возможнымъ узнавать, находятся ли они постоянно во всѣхъ предохранительныхъ жидкостяхъ, а также обуславливаетъ ли присутствіе фиксаторовъ предохранительную способность серумовъ?

Первый изъ этихъ вопросовъ былъ рѣшенъ въ положительномъ смыслѣ. Всѣ изученные съ этой точки зрѣнія Бордэ и Женгу предохранительные серумы оказались въ то же время одаренными очень явными фиксирующими свойствами.

¹⁾ Typhusepidemien und Trinkwasser. Iena, 1898, стр. 26.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 298.

Съ другой стороны, они нашли специфичный фиксаторъ въ серумѣ морскихъ свинокъ, предохраненныхъ ослабленными бактеридіями 1-й Пастеровской вакцины. Серумъ же этотъ неспособенъ помѣшать смертельному зараженію мышей, которымъ его прививаютъ одновременно съ бактеріями 1-й вакцины.

Изъ этого слѣдуетъ, что фиксирующая жидкость не становится отъ этого предохранительной. Фактъ этотъ вполне согласуется съ тѣмъ, что микробы, поглотившіе фиксатора, тѣмъ не менѣе могутъ сохранить свою вирулентность. Мы уже приводили опытъ Мениля, изъ котораго видно, что палочки свиной краснухи, смѣшанныя со специфическимъ серумомъ и затѣмъ освобожденныя отъ него, вызываютъ у мышей смертельное зараженіе. Мы также упоминали о фактѣ, найденномъ Савченко относительно того, что сибиреязвенныя палочки, полученныя изъ эксудата предохраненныхъ крысъ, вызываютъ смертельную сибирскую язву у новыхъ морскихъ свинокъ и крысъ. Между тѣмъ опыты Бордэ и Женгу доказали, что фиксаторъ поглощается палочками свиной краснухи и сибирской язвы, поставленными въ соприкосновеніе съ специфическимъ серумомъ предохраненныхъ животныхъ. Слѣдовательно, для достаточнаго обнаруженія предохранительной способности, помимо фиксатора, необходимъ еще какой-то другой дѣятельный факторъ.

Въ своей работѣ о невосприимчивости противъ микроба свиного пнеймоэнтерита, мы показали, что серумъ предохраненныхъ кроликовъ, неспособный помѣшать размноженію специфическаго коккобацилла, также не лишаетъ его невосприимчивости. Онъ одновременно неспособенъ ни агглютинировать микробовъ, ни нейтрализовать ихъ токсины. Однимъ словомъ, серумъ этотъ не обнаруживаетъ никакого видимаго, непосредственнаго дѣйствія на микробовъ, и, несмотря на это, мѣшаетъ ихъ патогенному вліянію.

Въ виду этого, мы принуждены были предположить нѣкоторое возбуждающее вліяніе серума на элементы, защищающіе организмъ, особенно на фагоцитарную систему. Открытіе фиксирующаго свойства серумовъ могло привести къ предположенію, что такое возбужденіе совершенно излишне и что проникновенія фиксатора въ микробовъ вполне достаточно для того, чтобы разрушить ихъ и освободить отъ нихъ организмъ. Живой микробъ, сохранившій нормальный видъ, полную ядовитость и токсины, свое оружіе борьбы,—но въ тоже время пропитанный фиксаторомъ, могъ бы играть совершенно своеобразную роль въ орга-

низмъ. Онъ могъ бы возбуждать сильную положительную химіотаксію лейкоцитовъ и быть легче поглощеннымъ и разрушеннымъ этими клѣтками. „A priori“ нечего было бы возразить противъ такой точки зрѣнія, но существуютъ факты, противорѣчащіе ей. Такъ, въ примѣрахъ микробовъ, приведенныхъ нами, мы имѣемъ дѣло съ бактеріями, пропитанными не только фиксаторомъ, но и цитазами и которыя, несмотря на то, способны причинить смертельную инфекцію. Такимъ образомъ мы вынуждены допустить, кромѣ дѣйствія на микробовъ, вліяніе предохранительныхъ сыворотокъ на организмъ, въ который онѣ поступаютъ. Такъ какъ это вліяніе обнаруживается сильнымъ фагоцитозомъ, то всего естественнѣе приписать его возбуждающему дѣйствию сыворотокъ предохраненныхъ животныхъ на фагоцитовъ того организма, въ который онѣ вводятся. Подробный разборъ механизма невосприимчивости, приобретенной, вслѣдствіе впрыскиванія такихъ сыворотокъ, во многихъ случаяхъ подтверждаетъ это мнѣніе, какъ это мы постараемся доказать въ слѣдующей главѣ.

Есть и другой рядъ фактовъ, подтверждающихъ съ своей стороны важное значеніе возбужденія фагоцитарной реакціи въ приобретенной невосприимчивости. Было вполне доказано, что не только сыворотка иммунизированныхъ животныхъ, но даже сыворотка здоровыхъ животныхъ и человѣка, самихъ по себѣ восприимчивыхъ къ патогенному дѣйствию микробовъ, также способны предохранить организмъ отъ заболѣванія. Этотъ фактъ былъ въ первый разъ доказанъ по поводу изслѣдованій о предохраненіи морскихъ свинокъ отъ перитонита, обусловленнаго холернымъ вибриономъ.

Клемпереръ ¹⁾ первый замѣтилъ, что кровь нѣкоторыхъ особъ, у которыхъ никогда не было холеры, тѣмъ не менѣе предохраняетъ морскихъ свинокъ отъ холернаго вибриона, привитаго имъ въ брюшную полость. Онъ вывелъ изъ этого, что лица, отъ которыхъ получена эта предохранительная кровь, были невосприимчивы къ холерѣ. Вскорѣ затѣмъ мнѣ ²⁾ удалось распространить подобныя наблюденія на болѣе значительное число лицъ и убѣдиться въ томъ, что предохранительная способность крови очень распространена между людьми. Однако, вмѣсто того, чтобы признать естественный иммунитетъ противъ холеры всѣхъ тѣхъ

¹⁾ Berliner klin. Wochenschrift, 1892, стр. 970.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 411.

особь, жидкости которыхъ предохраняють морскую свинку отъ брюшной инфекціи, я пришелъ къ выводу, что предохранительная способность крови никоимъ образомъ не можетъ быть принята мѣриломъ невосприимчивости. Здѣсь также я предположилъ возбуждающее вліяніе человѣческой крови на фагоцитарную реакцію морской свинки. Въ самомъ дѣлѣ, совершенно естественно, что кровь, способная вызвать реакцію въ чужомъ организмѣ, остается недѣятельной въ организмѣ самаго животнаго, доставившаго ее.

Пфейфферъ ¹⁾ много занимался предохранительнымъ дѣйствіемъ серумовъ и особенно настаивалъ на существенной разницѣ между вліяніемъ нормальныхъ серумовъ и такихъ, которые взяты изъ организма, ставшаго невосприимчивымъ. Между тѣмъ, какъ для того, чтобы предохранить нормальной кровью или серумомъ человѣка или животныхъ, надо привить имъ довольно значительныя количества первыхъ (начиная съ $\frac{1}{2}$ к. с.), — специфичный серумъ (т. е. такой, который былъ взятъ у выздоровѣвшихъ отъ холеры людей, или отъ животныхъ, предохраненныхъ противъ холернаго вибриона) — дѣятеленъ даже въ очень слабыхъ дозахъ. Иногда удается предупредить холерный перитонитъ морской свинки помощью части миллиграмма этого серума. Основываясь на этомъ, Пфейфферъ высказалъ мнѣніе, что дѣйствіе нормальнаго серума заключается въ возбужденіи естественнаго сопротивленія организма, въ то время какъ специфическій серумъ обнаруживаетъ свое вліяніе въ силу способности вызывать особенное выдѣленіе, дѣйствительное исключительно по отношенію къ тому микробу, который вызвалъ возникновеніе невосприимчивости.

Пфейфферъ со своими сотрудниками доказалъ, что нормальные серумы предохраняють не только противъ холернаго вибриона, но также и противъ нѣкоторыхъ другихъ микробовъ, какъ напр., противъ тифознаго коккобацилла.

Одинъ изъ учениковъ Пфейффера — Фогесъ ²⁾, думалъ, что при нѣкоторыхъ инфекціяхъ предохранительная способность нормальной крови можетъ быть выражена, такъ сказать, преувеличеннымъ образомъ, такъ что въ этихъ случаяхъ граница между дѣятельностью нормальныхъ серумовъ и специфичныхъ — почти совершенно сглажена. А именно, онъ утверждалъ, что очень

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene 1894, т. XVI, стр. 268.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene 1896, т. XXIII, стр. 149.

маленькія дозы (0,1 куб. с.) кровяной сыворотки нормальныхъ морскихъ свинокъ были уже достаточны, чтобы помѣшать смертельному зараженію другихъ морскихъ свинокъ микробомъ свиной холеры или ему подобными.

Такъ какъ фактъ этотъ могъ имѣть общій интересъ, то я просилъ Салтыкова ¹⁾, работавшаго въ моей лабораторіи, провѣрить данныя Фогеса.

Нѣсколько серій опытовъ показали неточность выводовъ послѣдняго. Маленькія дозы нормального серума морскихъ свинокъ указаннаго Фогесомъ, оказались совершенно неспособными предохранить противъ вирусовъ, употребленныхъ имъ въ своихъ опытахъ.

Тотъ фактъ, что нормальные серумы, привитые въ достаточномъ количествѣ, обнаруживаютъ несомнѣнную предохранительную способность, еще разъ доказываетъ, что нельзя отождествлять это свойство съ фиксирующимъ. Мы видѣли, что фиксаторъ присутствуетъ въ серумахъ, не имѣющихъ предохранительной способности. Теперь мы присутствуемъ при обратномъ явленіи и видимъ нормальные серумы, которые обнаруживаютъ предохранительное дѣйствіе, не заключая фиксаторовъ. Этотъ послѣдній результатъ вытекаетъ изъ вышеприведенныхъ опытовъ Бордэ и Женгу, по которымъ цитазы, поставленные въ соприкосновеніе съ микробами въ нормальныхъ серумахъ, оставались свободными именно вслѣдствіе отсутствія фиксаторовъ.

Въ виду этихъ фактовъ, намъ, слѣдовательно, приходится допустить присутствіе возбуждающихъ веществъ (стимулиновъ) не только въ специфическихъ, но и въ нормальныхъ серумахъ. Между обоими существуетъ та разница, что стимулины при нормальныхъ серумахъ дѣйствуютъ одни, между тѣмъ какъ если ихъ привить съ серумами предохранительнаго организма, то дѣйствіе ихъ облегчается и усиливается фиксаторами, а быть можетъ иногда и агглютинидами.

Возбуждающее вліяніе нѣкоторыхъ новыхъ серумовъ иногда такъ значительно, что можетъ помѣшать зараженію микробами, привитыми одновременно съ серумомъ во много разъ смертельной дозѣ. Вассерманнъ ²⁾ предохранялъ морскихъ свинокъ, прививая имъ въ брюшную полость тифозныя коккобациллы въ дозѣ до 40 разъ больше смертельной, при томъ условіи, чтобы одно-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1901, стр. 1.

временно и въ ту же область впрыснуть 3 куб. сан. нагрѣтаго до 60° серума нормальнаго кролика.

Безрѣдка ¹⁾ подтвердилъ этотъ фактъ и разобралъ его внутренній механизмъ. Онъ нашелъ, что серумъ этотъ имѣетъ очень возбуждающее вліяніе на лейкоцитовъ морской свинки. При такихъ условіяхъ клѣтки эти обнаруживаютъ по истинѣ необыкновенную фагоцитарную дѣятельность. Она наблюдается въ брюшной жидкости, но лейкоциты еще гораздо дѣятельнѣе на поверхности сальника, гдѣ они переполнены микробами, которыхъ пожираютъ по дюжинѣ сразу. Возбуждающее дѣйствіе нагрѣтаго серума кроликовъ таково-же, когда, вмѣсто микробовъ, впрыскиваютъ карминовыя зерна. Уже вскорѣ послѣ начала опыта находятъ мало кармина внѣ клѣтокъ; онъ или цѣликомъ поглощенъ лейкоцитами, если зерна его малы, или же окруженъ многочисленными лейкоцитами, когда зерна образуютъ объемистые комки. Фагоцитозъ всего сильнѣе на сальникѣ, совершенно какъ и въ случаѣ тифозныхъ бациллъ.

Факты эти, столь ясно обнаруживающіе возбуждающее дѣйствіе серума нормальныхъ кроликовъ, съ другой стороны, доказываютъ, что „стимулинъ“ выдерживаетъ нагрѣваніе до 60° и что въ этомъ отношеніи онъ приближается къ агглютиниnamъ и фиксаторамъ. Это можетъ служить указаніемъ относительно природы возбуждающаго вещества. Возможность добыть противостимулинъ, служить намъ еще другимъ драгоценнымъ указаніемъ. Изъ приведенной нами работы Вассерманна видно, что серумъ кролика, предварительно подготовленнаго кровяной сывороткой морской свинки, и привитый въ брюшную полость морской свинки при тѣхъ же условіяхъ какъ и въ опытѣ съ серумомъ новаго кролика, совершенно лишенъ предохранительной способности. Тифозныя коккобациллы свободно размножаются въ брюшной полости, при чемъ организмъ морской свинки не способенъ оказать имъ достаточнаго сопротивленія. Вассерманнъ думаетъ, что болѣзнь принимаетъ въ этомъ случаѣ серьезный оборотъ, вслѣдствіе того, что серумъ кролика, привитаго кровью морской свинки, заключаетъ антицитазъ. Несомнѣнно, что серумъ этотъ дѣйствительно антицитазиченъ.

Тѣмъ не менѣе невозможно принять объясненія этого ученаго, такъ какъ свободныя цитазы, которые находятся въ брюшной полости морской свинки, привитой въ періодъ фаголиза и

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 209.

которые становятся недействительными подъ влияніемъ антицистаза,— играютъ только второстепенную роль. И въ самомъ дѣлѣ, Беэрѣдка доказалъ, что въ этомъ случаѣ смерть отъ тифознаго зараженія наступаетъ благодаря антифагоцитарному или антистимулирующему дѣйствию серума кролика.

Мы настаивали на томъ, что организмъ, серумъ котораго предохранителенъ для другого организма, можетъ быть самъ воспримчивъ къ данному микробу. Что касается серума новыхъ, непередохраненныхъ животныхъ, то фактъ этотъ такъ прочно установленъ, что никто болѣе не опровергаетъ его. Вопросъ сложнѣе относительно животныхъ съ приобрѣтенной невоспримчивостью. Такъ какъ серумъ этихъ животныхъ въ большинствѣ случаевъ очень предохранителенъ, то было принято за достовѣрное, что произведшій его организмъ долженъ самъ быть очень невоспримчивымъ. Хотѣли даже принять степень предохранительной способности мѣриломъ приобрѣтенной невоспримчивости. Такъ, при многочисленныхъ попыткахъ предохраненія человѣка противъ брюшнаго тифа, предпринятыхъ вслѣдствіе излѣдованій Пфейффера и Колле ¹⁾, основывались на томъ фактѣ, что въ этомъ случаѣ серумъ вакцинированныхъ особъ приобрѣтаетъ сильную предохранительную способность.

Очевидно, говорили себѣ, если такая способность обнаруживается, то это можетъ только зависѣть отъ приобрѣтенной невоспримчивости особъ, доставляющихъ подобный серумъ. Предохранительная способность жидкостей безспорно очень часто идетъ рука объ руку съ невоспримчивостью; но тѣмъ не менѣе бываютъ случаи, когда, не смотря на сильное развитіе этого свойства, организмъ, производящій предохранительный серумъ, чувствителенъ къ микробамъ и можетъ даже погибнуть отъ зараженія.

Такъ какъ фактъ этотъ имѣетъ значеніе съ общей точки зрѣнія, то необходимо подтвердить его доказательствами. Впервые мнѣ удалось убѣдиться въ достовѣрности его по поводу предохраненія кроликовъ противъ микроба пневмоэнтерита изъ Жентилы ²⁾. Я наблюдалъ, что нѣкоторые изъ этихъ кроликовъ, не смотря на предохраненіе, умирали отъ піэміи, вызванной исключительно этимъ микробомъ.

Они, слѣдовательно, не имѣли невоспримчивости къ болѣзни, а между тѣмъ ихъ кровяная сыворотка оказывалась очень пре-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896 т. XXI, стр. 203.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1892, т. VI, стр. 300.

дохранительной, когда ее прививали новымъ кроликамъ одновременно съ несомнѣнно смертельной дозой микробовъ. Наблюденіе это приводитъ къ тому выводу, что на предохранительную способность нельзя смотрѣть какъ на функцію невосприимчивости и нельзя признать ее мѣриломъ послѣдней. Аналогичные факты установлены въ нѣсколькихъ другихъ случаяхъ. Такъ, Пфейфферъ¹⁾ нѣсколько разъ наблюдалъ, что его морскія свинки, прочно привитыя противъ холернаго вибриона, погибали вслѣдствіе впрыскиванія умѣреннаго количества тѣхъ-же микробовъ. „Въ этихъ случаяхъ при вскрытіи въ брюшной полости находились живые вибрионы, иногда даже въ большомъ количествѣ; а между тѣмъ минимальныя дозы крови, взятой изъ сердца и привитой новымъ морскимъ свинкамъ, вызывали у послѣднихъ сильнѣйшее раствореніе вибрионовъ“.

На ряду съ этими фактами можно поставить другіе, приведенные уже въ предъидущей главѣ, гдѣ хорошо предохраненныя животныя погибаютъ отъ инфекціи, когда ихъ ослабили помощью опіума, холода, или какого-нибудь другого средства. Итакъ, очевидно, что для обнаруженія приобретенной невосприимчивости, необходимо, чтобы реакція живыхъ клѣточныхъ элементовъ происходила безпрепятственно. Когда реакція эта ослабѣваетъ, то даже сильная предохранительная способность жидкостей безсильна предохранить иммунизированное животное отъ смертельнаго зараженія.

Если при приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ наиболѣе существенную роль дѣйствительно играетъ клѣточная защита, то легко допустить такіе случаи, въ которыхъ она одна достаточна для установленія невосприимчивости, безъ содѣйствія предохранительной способности жидкостей. Изучая въ этомъ отношеніи сопротивленіе организма по отношенію къ различнымъ патогеннымъ микробамъ, мы замѣчаемъ, во-первыхъ, очень большое разнообразіе въ развитіи приобретенныхъ свойствъ жидкостей. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, какъ при предохраненіи противъ вибрионовъ или тифозныхъ коккобациллъ, серумъ легко становится предохранительнымъ, агглютинативнымъ и фиксирующимъ. Въ другихъ примѣрахъ свойства эти развиваются съ большимъ трудомъ и обнаруживаются только послѣ длиннаго періода предохраненія. Такой примѣръ представляетъ сибирская язва.

Послѣ открытія предохранительныхъ серумовъ, были предприняты многочисленныя опыты для того, чтобы примѣнить его къ

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene 1895, т. XIX, стр. 82.

сибире-язвенной палочкѣ. Нѣсколькимъ изслѣдователямъ это не удалось, но другіе были счастливѣе ихъ. Такъ Склаво ¹⁾ и Маршу ²⁾ впервые добыли предохранительный серумъ противъ сибирской язвы у гипериммунизированныхъ къ ней животныхъ. Они показали, что серумъ овцы, предварительно привитой вакцинами, а затѣмъ, въ нѣсколько приѣмовъ, сибиреязвеннымъ же вирусомъ, становится способнымъ предохранять кроликовъ противъ несомнѣнно смертельной дозы бактеридій. Маршу даже удалось получить у гиперпредохраненныхъ кроликовъ такой серумъ, который предохранялъ новыхъ кроликовъ отъ смертельнаго зараженія сибирской язвой. Зобернгеймъ ³⁾ былъ менѣе счастливъ въ своихъ первыхъ опытахъ. Онъ удостовѣрился въ томъ, что у рогатаго скота, самостоятельно перенесшаго сибирскую язву, или предохраненнаго противъ нея по Пастеровскому методу, серумъ совершенно неспособенъ предохранять мелкихъ животныхъ противъ бактеридій. Его гипервакцинированные кролики также доставляли сомнительнаго дѣйствія серумъ. Только позднѣе удалось Зобернгейму получить лучшіе результаты ⁴⁾. Особенно у овецъ получалъ онъ дѣйствительно превентивный серумъ. Однако, онъ убѣдился въ томъ, что индивидуальность предохраненныхъ животныхъ имѣла преобладающее вліяніе на производство противозаразной способности. Такъ, изъ двухъ овецъ, совершенно одинаково предохраненныхъ, у одной серумъ оказывался неспособнымъ предохранить кролика, въ то время какъ у другой—онъ обнаруживалъ хотя довольно слабую, но явную предохранительную способность.

Но всего интереснѣе съ нашей точки зрѣнія то, что морскія свинки, предохраненныя противъ сибирской язвы и обладающія значительной невосприимчивостью къ ней, не обнаруживаютъ никакой предохранительной способности. Бернингъ письменно сообщилъ мнѣ объ этомъ фактѣ. Вернике впервые установилъ его въ работѣ, выполненной въ гигиеническомъ институтѣ въ Марбургѣ. Послѣ многочисленныхъ и настойчивыхъ попытокъ, изслѣдователю этому удалось предохранять морскихъ свинокъ противъ большихъ дозъ вирулентныхъ сибиреязвенныхъ бациллъ. Такимъ образомъ иммунизированные животные доставляли серумъ, со-

¹⁾ Rivista d'Igiene e Sanità publica, 1896, т. VII, nos XVIII—XIX; Id. 1901, т. XII.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 785.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXV, стр. 301

⁴⁾ Id., 1899, т. XXXI, стр. 89.

вершенно неспособный предохранить новыхъ морскихъ свинокъ противъ смертельнаго зараженія. Результатъ этотъ былъ тѣмъ болѣе поразителенъ, что голуби Вернике, также предохраненные противъ сибирской язвы, доставляли серумъ съ явной предохранительной способностью.

Въ виду большого значенія этихъ фактовъ, я просилъ Дениттиса ¹⁾ повторить эти опыты въ моей лабораторіи. Голубей легко вакцинировать, но предохраненіе морскихъ свинокъ представляетъ большія затрудненія. Тѣмъ не менѣе это удалось ему относительно нѣсколькихъ изъ этихъ грызуновъ, и онъ могъ такимъ образомъ сравнить предохранительную способность серума обоихъ видовъ. У предохраненныхъ голубей послѣдній обладалъ способностью предохранять морскихъ свинокъ и мышей противъ вирулентной сибирской язвы. Серумъ предохраненныхъ морскихъ свинокъ, наоборотъ, не обнаружилъ никакого предохранительнаго свойства, согласно съ опытами Вернике. Морскія свинки и мыши, которымъ прививали эту кровяную сыворотку одновременно съ бактеріями, погибали даже отъ ослабленной сибирской язвы. Итакъ, этотъ случай служить примѣромъ приобрѣтенной невосприимчивости, независимо отъ предохранительнаго свойства жидкостей.

Во время своихъ изслѣдованій надъ бациллою, изолированнымъ Пфейфферомъ при инфлуэнцѣ, Деліусъ и Колле ²⁾ пытались предохранять чувствительныхъ животныхъ (морскихъ свинокъ) противъ этого маленькаго микроба и усиливать иммунитетъ естественно невосприимчивыхъ животныхъ (собаки, овцы, козы) большими дозами культуръ. Этимъ ученымъ удалось предохранять морскихъ свинокъ противъ дозы въ 10 разъ больше смертельной, и все-таки они не добились никакой предохранительной способности кровяной сыворотки. „Изъ всѣхъ нашихъ опытовъ, продолжавшихся въ теченіе нѣсколькихъ лѣтъ, заключаютъ Деліусъ и Колле, несомнѣнно вытекаетъ, что намъ не удалось вызвать никакой замѣтной перемѣны въ крови, помощью методовъ, приведшихъ къ производству предохранительныхъ серумовъ противъ другихъ бактерій, какъ дифтеритныхъ, холерныхъ, тифозныхъ и піоціаничныхъ“ (ст. 345). Слатинеано предпринялъ въ моей лабораторіи подробное изученіе Пфейфферовской палочки; но ему удалось предохранить новыхъ морскихъ свинокъ, зараженныхъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 327.

смертельной дозой этого микроба помощью кровяной сыворотки несомнѣнно предохраненныхъ морскихъ свинокъ.

Мы не имѣемъ, слѣдовательно, права поставить эту бактерію рядомъ съ сибиреязвенной, но мы можемъ тѣмъ не менѣе привести ее въ доказательство той трудности, на которую наталкиваются въ нѣкоторыхъ случаяхъ приобретенной невосприимчивости, при усиленіи предохранительной способности, когда она слаба или скрыта.

Прививки микробовъ животнаго происхожденія вызываютъ приобретенную невосприимчивость, но въ этомъ случаѣ свойства жидкостей ничтожны или слабо выражены. Напоминаемъ читателю примѣръ у крысы трипанозомъ, вызывающихъ у предохраненныхъ животныхъ предохранительную и слабо агглютинативную способность серума. Послѣдній однако оказался вообще неспособнымъ останавливать подвижность жгутиковыхъ паразитовъ.

Вопросъ о невосприимчивости къ микробу перемежающейся лихорадки представлялся очень спорнымъ. Хорошо извѣстно, что часто первый приступъ этой болѣзни, вмѣсто того, чтобы вызвать сколько нибудь прочную невосприимчивость, наоборотъ, оставляетъ послѣ себя извѣстнаго рода предрасположеніе къ рецидивамъ. Несмотря на это, изученіе перемежающейся лихорадки въ разныхъ странахъ и у различныхъ особъ, принадлежащихъ къ разнымъ расамъ, показало, что противъ этой болѣзни существуетъ извѣстная приобретенная невосприимчивость. Въ послѣдніе годы, Кохъ ¹⁾ много занимался этимъ вопросомъ и доставилъ очень цѣнныя данныя, основанныя преимущественно на сравнительномъ изученіи крови дѣтей и взрослыхъ. Частое распространеніе паразита Лаверана у первыхъ и рѣдкое его нахожденіе у послѣднихъ, привели Коха къ тому выводу, что болотная лихорадка дѣтскаго возраста создаетъ невосприимчивость, длящуюся у взрослыхъ. Съ другой стороны было установлено, что въ лихорадочныхъ странахъ туземцы обнаруживаютъ ослабленную форму болѣзни, безъ острыхъ приступовъ, но съ медленно и продолжительно развивающимися явленіями.

А между тѣмъ, несмотря на существованіе извѣстной степени приобретенной невосприимчивости противъ болотной лихорадки, всѣ попытки доказать предохранительное дѣйствіе серума—были безплодны. Челли (Celli) ²⁾ пробовалъ предохранять помощью

¹⁾ Deutsche Med. Wochenschrift, 1900, стр. 781.

²⁾ La Malaria. Roma, 1900, стр. 86. Die malaria, Beiträge zur experiment. Therapie 1900, т. I, Heft. 3. Behring'a.

кровяной сыворотки выздоровѣвшихъ отъ маларіи; кровь ихъ бралась во время паденія температуры, послѣ остраго кризиса этой болѣзни. Во всѣхъ случаяхъ прививки эти оказались неспособными помѣшать наступленію приступа.

Понятно, что при болѣзни, свойственной исключительно человѣку, какъ болотная лихорадка, никогда нельзя было выполнить достаточнаго количества опытовъ, чтобы совершенно точно рѣшить вопросъ относительно предохранительной способности крови. Въ этомъ отношеніи скорѣе можно рассчитывать на удовлетворительные результаты, обратившись къ сходной болѣзни, свойственной животнымъ видамъ. Такова Техасская лихорадка, болѣзнь рогатаго скота, вызываемая животнымъ паразитомъ *Piroplasma bigeminum*. Онъ внѣдряется въ красные кровяные шарики, точно такъ, какъ паразитъ Лаверана въ соотвѣтствующіе человѣческіе шарики.

Какъ было упомянуто въ предыдущей главѣ, Смитъ, Кильборнъ и Кохъ доказали, что рогатый скотъ способенъ приобрести настоящую невосприимчивость къ лихорадкѣ Техаса.

Николь и Адиль-Бей (въ Константинополѣ) видѣли, что туземныя расы представляютъ замѣчательную невосприимчивость къ пироплазмѣ ¹⁾. Удостоверившись въ этомъ фактѣ, они захотѣли привить своимъ предохраненнымъ животнымъ (быкамъ) очень большія количества вирулентной крови, и испытать ихъ серумъ для предохраненія чувствительныхъ породъ рогатаго скота. Попытка эта дала имъ одни отрицательные результаты.

Линьеръ ²⁾ выработалъ особенный методъ для предохраненія чувствительныхъ породъ рогатаго скота и получилъ очень поощрительные результаты. Назначенная для провѣрки этихъ данныхъ комиссія изъ Алфорскихъ ветеринаровъ ³⁾ пришла къ тому заключенію, что „предохранительныя прививки Линьера оказались вполнѣ дѣйствительными“.

Линьеръ также изслѣдовалъ предохранительную способность кровяной сыворотки своихъ иммунизированныхъ быковъ. Онъ сообщилъ на Парижскомъ международномъ конгрессѣ 1900 года, что впрыскиваніе нѣсколькихъ сотенъ кубическихъ сантиметровъ этого серума не было въ состояніи предохранить новыхъ животныхъ противъ зараженія. Итакъ, приходится допустить.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 343.

²⁾ Tristezza ou Malaria bovine. Buenos-Ayres, 1900, p. 142.

³⁾ Bulletin de la Société Centrale de Médecine Vétérinaire, séances du 12 et du 20 Juillet 1900.

что мы имѣли въ этомъ случаѣ новый примѣръ приобрѣтенной невоспріимчивости безъ предохранительной способности кровяной жидкости.

Разсматривая всю совокупность только что приведенныхъ нами данныхъ, приходится признать, что, съ одной стороны, предохранительная способность жидкостей можетъ совпасть съ чувствительностью къ соотвѣтствующему микробу, въ то время какъ, съ другой стороны, настоящая приобрѣтенная невоспріимчивость можетъ существовать безъ всякаго проявленія этого свойства жидкостей. Это тѣмъ болѣе возможно, что даже у иммунизированныхъ животныхъ приобрѣтенная невоспріимчивость длится дольше этого свойства.

Приходится, слѣдовательно, допустить, что невоспріимчивость эта обуславливается еще чѣмъ-то другимъ, помимо свойствъ жидкостей организма, т. е., что преобладающая роль въ ней принадлежитъ клѣточнымъ элементамъ. Стоитъ только вспомнить столь многочисленные факты, собранные нами въ предыдущей главѣ, чтобы убѣдиться въ томъ, что при приобрѣтенномъ иммунитѣтѣ фагоцитозъ представляется наиболѣе постояннымъ и общимъ явленіемъ. Онъ наблюдается какъ въ случаяхъ, гдѣ свойства жидкостей всего рѣзче, точно такъ же какъ и въ такихъ, гдѣ они очень слабо или вовсе не обнаруживаются. Мы не будемъ больше разсматривать здѣсь Пфейфферовское явленіе, уже разобранное нами въ предшествующей главѣ. Достаточно напомнить, что этотъ примѣръ внѣклѣточного разрушенія микробовъ встрѣчается только въ ограниченномъ числѣ исключительныхъ случаевъ. Онъ наблюдается только тогда, когда впрыскиваніе сдѣлано въ область богатую лейкоцитами, подвергающимися фаголизу вслѣдствіе быстрого измѣненія ихъ условій существованія; къ тому же этому внѣклѣточному разрушенію подвержены только микробы, всего хуже выдерживающіе вліяніе микроцитазовъ. Въ случаяхъ, при которыхъ происходитъ Пфейфферовское явленіе, наблюдается также очень обширная фагоцитарная реакція.

Реакція эта всего рѣзче выражена въ тѣхъ случаяхъ, когда свойства жидкостей мало развиты или совсѣмъ отсутствуютъ. Изученіе приобрѣтеннаго иммунитета противъ сибирской язвы доставляетъ намъ очень вѣское доказательство этого.

Въ предыдущей главѣ мы уже привели примѣръ предохраненія кроликовъ и крысъ, у которыхъ фагоцитозъ несравненно сильнѣе, чѣмъ у чувствительныхъ свидѣтелей, подверженныхъ смертельной сибирской язвѣ. Это — общее правило. Оно подтвер-

ждается у предохраненныхъ барановъ и морскихъ свинокъ. Отсутствіе или слабое развитіе предохранительной способности крови и другихъ свойствъ жидкостей нисколько не мѣшаютъ, слѣдовательно, значительному измѣненію перетерпѣваемому фагоцитами животныхъ, пріобрѣтшихъ невосприимчивость противъ сибирской язвы. Отрицательная химіотаксія лейкоцитовъ, столь выраженная у чувствительныхъ животныхъ подъ вліяніемъ предохранительныхъ прививокъ — переходитъ въ положительную. Этотъ фактъ, имѣющій такое существенное значеніе, былъ сначала доказанъ относительно невосприимчивости противъ сибирской язвы и позднѣе распространенъ на другіе микробы.

Массаръ ¹⁾ занялся изученіемъ этого явленія и собралъ рядъ данныхъ, приведшихъ его къ тому выводу, что „вакцинація воспитываетъ лейкоцитовъ; послѣдніе пріучаются направляться къ вирулентнымъ микробамъ“. Лучшимъ средствомъ для оцѣнки измѣненія, претерпѣваемаго лейкоцитами, служитъ подкожная прививка очень ядовитыхъ микробовъ, способныхъ вызвать общее зараженіе. Для этихъ изслѣдованій очень пригодны — сибирская язва, вибрионы Гамалѣи, стрептококки, коккобациллы свиной и куриной холеры. Микробы эти, привитые подъ кожу чувствительныхъ животныхъ, не производятъ, или вызываютъ одну только незначительную мѣстную реакцію съ выпотомъ прозрачной жидкости, почти совершенно лишенной лейкоцитовъ. Микробы свободно растутъ въ этихъ эксудатахъ и вскорѣ наводняютъ весь организмъ. Какъ разъ обратное замѣчается у предохраненныхъ животныхъ. У нихъ болѣе явная мѣстная реакція: эксудатъ очень богатъ лейкоцитами и бѣденъ жидкостью; микробы свободны только въ теченіе короткаго времени и вскорѣ поглощаются лейкоцитами. Разрушеніе ихъ внутри этихъ клѣтокъ требуетъ болѣе или менѣе длиннаго срока, смотря по каждому данному случаю, но оно всегда бываетъ окончательнымъ.

Вышеописанная разница между фагоцитарной реакціей у чувствительныхъ и предохраненныхъ животныхъ многими наблюдателями была признана за общее правило. Однако нашлись и такіе, которые сочли возможнымъ утверждать, что отрицательная химіотаксія чувствительнаго организма — вовсе не существуетъ и что, слѣдовательно, предохранительныя прививки никоимъ образомъ не могутъ привести къ переходу къ положительной химіотаксіи. Вериге сдѣлался защитникомъ этого мнѣнія и под-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 321.

держивать его въ нѣсколькихъ статьяхъ ¹⁾). Только вмѣсто того, чтобы ввести вирулентные микробы въ подкожную клетчатку чувствительныхъ животныхъ, онъ впрыскиваетъ ихъ прямо въ вена. Онъ употребляетъ культуры сибирской язвы и куриной холеры и впрыскиваетъ ихъ въ вены новыхъ кроликовъ. Животные вскорѣ умираютъ отъ общаго зараженія. Но когда ихъ вскрываютъ черезъ короткое время послѣ прививки, то на разрывѣхъ видно, что очень большое количество микробовъ поглощено фагоцитами. Изъ этихъ фактовъ Вериге заключаетъ, что у нашихъ животныхъ химіотаксія всегда положительна; она приводитъ къ разрушенію микробовъ у предохраненныхъ животныхъ, но никогда — у чувствительныхъ.

Изъ всѣхъ данныхъ, собранныхъ по этому вопросу, легко было убѣдиться въ ошибочности этого мнѣнія. Такимъ образомъ не только столь очевидныя явленія, какъ наблюдаемыя подъ кожей, но также и не менѣе наглядные процессы, происходящіе въ брюшной полости, бесспорно доказываютъ существованіе отрицательной химіотаксиса лейкоцитовъ.

Стоитъ вспомнить судьбу смѣси стрептококковъ и *Proteus vulgaris*, выращенной въ брюшную полость морскихъ свинокъ. Въ то время какъ палочки *Proteus* вскорѣ цѣликомъ поглощаются лейкоцитами, стрептококки остаются свободными въ брюшной жидкости до самой смерти животнаго. Тѣ-же самые лейкоциты, которые обнаруживаютъ положительную химіотаксію относительно *Протеуса*, проявляютъ отрицательную чувствительность къ стрептококкамъ.

Несмотря на важность этихъ доводовъ, было интересно согласить результаты, получаемые послѣ впрыскиванія микробовъ подъ кожу или въ брюшную полость съ тѣми, которые наблюдаются вследствие впрыскиванія ихъ въ кровеносные сосуды. (Дюверрьеръ и Зеленый ²⁾) предприняли въ виду этого рядъ опытовъ. По примѣру Вериге, они употребляли коккобациллы куриной холеры и, согласно съ наблюденіями этого автора, нашли, что впрыскиваніе въ кровеносные сосуды такихъ микробовъ, выращенныхъ на питательныхъ средахъ, вызываетъ очень сильный фацилизмъ. Но когда они впрыскивали въ вены кроликовъ коккобациллы, выращенныхъ въ брюшной жидкости другихъ кроликовъ, то нашли, что этихъ микробовъ свободными въ кре-

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur* 1894, t. VIII, стр. 2. *Annales de l'Institut Pasteur* 1895, t. X, стр. 28. *Annales de l'Institut Pasteur*, vol. 1895.

²⁾ *Annales de l'Institut Pasteur* 1895, t. XV, стр. 403.

вяной плазмѣ и наблюдали только очень ограниченный фагоцитозъ въ макрофагахъ печени.

Изъ этихъ опытовъ вытекаетъ, что, въ изслѣдованіяхъ Вериго, поглощеніе коккобациллъ зависѣло отъ присутствія большого количества ослабленныхъ микробовъ, находящихся въ культурахъ, употребляемыхъ имъ для прививки. Рядомъ съ этими слабо или вовсе неядовитыми микробами, было достаточно другихъ, одаренныхъ нормальной патогенной дѣятельностью, для того, чтобы вызвать смертельное заболѣваніе.

Когда Зильбербергъ и Зеленый замѣнили агарныя культуры такими, которыя выросли въ брюшной жидкости и заключали почти исключительно ядовитыхъ коккобациллъ, то фагоцитозъ у кроликовъ, привитыхъ въ вены, былъ почти совершенно устраненъ. Съ цѣлью рѣшить, дѣйствительно ли въ этомъ случаѣ отсутствіе фагоцитарной реакціи зависитъ отъ отрицательной химіотаксіи лейкоцитовъ, вышеуказанные авторы выполнили слѣдующій опытъ. Въ вену кролика, съ обобщеннымъ уже зараженіемъ, вызваннымъ коккобациллою куриной холеры, они впрыскивали культуру безобиднаго сапрофитнаго стафилококка.

Вскрытіе показало, что эти кокки были почти совершенно поглощены тѣми же фагоцитами, которые такъ энергично отказывались отъ коккобациллъ.

Опытъ этотъ, аналогичный съ выполненнымъ Бордэ относительно стрептококка и Протеуса, заставляетъ насъ отвергнуть заключенія Вериго относительно отсутствія отрицательной химіотаксіи фагоцитовъ у высшихъ животныхъ. Я долженъ прибавить, что работа Зильберберга и Зеленаго была сдѣлана отчасти въ моей лабораторіи, такъ что я могъ наглядно убѣдиться въ полной точности ихъ заключеній.

Но, независимо отъ этихъ авторовъ и даже раньше ихъ, Ф. Чистовичъ ¹⁾ напечаталъ интересную статью по этому вопросу. Онъ впрыскивалъ въ ушную вену кроликовъ очень ядовитые стрептококки. Микробы эти вызывали обобщенную и смертельную инфекцію, при которой фагоцитозъ вполнѣ или почти вполнѣ отсутствовалъ. Здѣсь также обнаруживалась отрицательная химіотаксія фагоцитовъ, въ отсутствіи которой нельзя больше впредь сомнѣваться.

При нѣкоторыхъ смертельныхъ заразныхъ болѣзняхъ наблюдается очень рѣзкій фагоцитозъ, даже у чувствительныхъ жи-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, p. 802.

вотныхъ. Наиболѣе типичнымъ въ этомъ родѣ является примѣръ свиной краснухи и мышинной септицеміи.

Со времени изслѣдованій Коха ¹⁾, а затѣмъ Лёффлера и Шютца ²⁾ и другихъ, извѣстно, что у животныхъ, погибшихъ отъ обѣихъ этихъ болѣзней, лейкоциты переполнены мелкими, специфическими бациллами. Пастеръ и Тюллье ³⁾ выработали методъ предохранительныхъ прививокъ животныхъ противъ микробовъ свиной краснухи; методъ этотъ былъ впоследствии изученъ многочисленными наблюдателями.

Благодаря этому способу стало возможнымъ установить явленія, наступающія у предохраненныхъ животныхъ (главнымъ образомъ, у кроликовъ).

Здѣсь также происходитъ фагоцитозъ, но еще болѣе полный и быстрый, чѣмъ у чувствительныхъ животныхъ. И, что всего важнѣе, за внутриклеточнымъ перевариваніемъ поглощенныхъ бациллъ, у предохраненныхъ животныхъ слѣдуетъ полное разрушеніе микробовъ, въ то время какъ у новыхъ животныхъ перевариваніе это очень неполное.

Приобрѣтеніе невосприимчивости противъ микробовъ обязано, слѣдовательно, не только переходу отрицательной химіотаксисъ въ положительную, но также и усовершенствованію фагоцитовъ въ перевариваніи своей добычи. Въ предохраненномъ организмѣ происходитъ усиленная дѣятельность и общее приспособленіе фагоцитарной реакціи. Противъ этого заключенія, вытекающаго изъ многочисленныхъ, хорошо установленныхъ фактовъ и вполне согласнаго со всѣми данными относительно приобрѣтенной невосприимчивости, возстали Дени и Лекле ⁴⁾ въ работѣ о стрептококкѣ. Въ своихъ возраженіяхъ они основываются на опытахъ, сдѣланныхъ *in vitro*, относительно дѣйствія на этого микроба серумовъ и лейкоцитовъ.

Они сравнивали бактерицидную способность смѣси серумовъ нормальныхъ и предохраненныхъ кроликовъ съ этой способностью у лейкоцитовъ, изолированныхъ изъ экссудатовъ этихъ двухъ родовъ животныхъ.

Погруженные въ нормальный серумъ, лейкоциты были одинаково неспособны поглощать и разрушать стрептококковъ, какъ

¹⁾ Untersuchungen über die Aetiologie der Wundinfectionskrankheiten, 1887.

²⁾ Arbeiten a. d. K. Gesundheitsamte 1896, T. I, pp. 46, 57.

³⁾ C. r. de l'Académie des Sciences, 1883, T. XCVII, p. 1163.

⁴⁾ La Cellule, 1895, т. XI, стр. 177.

въ томъ случаѣ, когда происходили отъ новыхъ кроликовъ, такъ и тогда, когда были взяты у предохраненныхъ. Наоборотъ, обѣ категоріи лейкоцитовъ, смѣшанныя съ кровяной сывороткой предохраненныхъ кроликовъ, обнаруживали очень сильную фагоцитарную реакцію.

Изъ этого Дени и Лекле заключаютъ, что, хотя фагоцитозъ и имѣетъ существенное значеніе при невосприимчивости, но играетъ въ ней все же второстепенную роль, подчиненную гуморальнымъ свойствамъ.

Опыты и мнѣніе этихъ двухъ наблюдателей были вообще приняты сторонниками теоріи бактерицидности жидкостей, какъ дѣйствительное доказательство въ пользу этой теоріи. Мы, однако, не можемъ присоединиться къ этому мнѣнію. Продолжительныя изслѣдованія показали намъ, что наблюденіе фагоцитоза *in vitro* можетъ дать только очень неточное и неполное представленіе о ходѣ явленій внутри живого организма. Большею частью, лейкоциты, взятые изъ эксудатовъ, даже когда и остаются подвижными, не выполняютъ больше своей фагоцитарной функціи, въ то время какъ въ организмѣ они въ высшей степени быстро поглощаютъ микробовъ. Въ живомъ организмѣ они вообще очень значительно ослабѣваютъ. Но въ нѣкоторыхъ случаяхъ, правда, весьма рѣдкихъ, мало дѣятельные въ организмѣ лейкоциты обнаруживаютъ сильнѣйшій фагоцитозъ, когда ихъ переводятъ въ всякую каплю эксудата или даже мочи.

Во всякомъ случаѣ очень рискованно выводить заключенія изъ явленій, происходящихъ при искусственныхъ условіяхъ въ примѣненіи къ тѣмъ, которыя наблюдаются въ живомъ организмѣ. То обстоятельство, что Дени и Лекле смѣшивали лейкоцитовъ съ кровяной сывороткой еще болѣе умалняетъ значеніе ихъ опытовъ. Они потеряли изъ виду, что жидкость эта далеко не соотвѣтствуетъ той, которая омываетъ лейкоцитовъ при жизни животныхъ. Серумы заключаютъ лейкотоксинъ въ большей или меньшей степени и неудивительно, что лейкоциты, смѣшанные съ серумомъ новыхъ кроликовъ, погибаютъ въ немъ черезъ короткое время. Кромѣ того, серумъ предохраненныхъ кроликовъ — агглютинативенъ (фактъ этотъ не былъ еще достаточно выясненъ въ 1894 г., когда Дени и Лекле дѣлали свои изслѣдованія), и скучиваніе стрептококковъ могло быть принято за разрушеніе ихъ. Однимъ словомъ, опыты этихъ наблюдателей были выполнены при такихъ условіяхъ, что невозможно на основаніи ихъ отрицать данныя, добытыя на живомъ организмѣ. Впрочемъ, при описаніи явленій

происходящихъ подъ кожей у кроликовъ, привитыхъ стрептококкомъ, Дени и Лекле сами даютъ намъ доводы противъ своего мнѣнія.

Они вводятъ одинаковое количество стрептококковъ подъ кожу уха какъ новыхъ, такъ и предохраненныхъ кроликовъ. У первыхъ вскорѣ образуется очень сильный отекъ уха, въ которомъ находятъ множество стрептококковъ и лейкоцитовъ, не поглотившихъ ихъ. У вторыхъ — отека не происходитъ, но на мѣсто прививки вскорѣ притекають многочисленныя лейкоциты, немедленно поглощающіе стрептококковъ. Итакъ, мы видимъ, что здѣсь происходятъ точно тѣ же явленія, что и у бактеридій и многихъ другихъ микробовъ, находящихся при сходныхъ условіяхъ.

Сами Дени и Лекле признають, что слабое количество эксудата подъ кожей уха предохраненныхъ кроликовъ недостаточно для того, чтобы допустить значительное вліяніе свойствъ жидкостей. Тѣмъ не менѣе они думаютъ, что „серумъ“ этого эксудата можетъ имѣть извѣстное вліяніе. Однако они не приводятъ никакого доказательства въ пользу этого утвержденія. Они видимо забываютъ, что плазма подкожнаго эксудата далеко не тождественна съ кровяной сывороткой, добытой внѣ организма. Въ настоящее время намъ хорошо извѣстно, что послѣдняя заключаетъ цитазы, отсутствующіе въ плазмѣ. Слабое же бактерицидное вліяніе, если оно дѣйствительно существуетъ относительно стрептококка, должно быть приписано именно микроцитазу, освободившемуся изъ лейкоцитовъ во время приготовленія серума.

Итакъ, примѣръ, изученный Дени и Лекле, вполне подходитъ подъ общій законъ фагоцитарной реакціи противъ микробовъ при приобрѣтенной невосприимчивости. Невозможно отрицать, что усиленная дѣятельность фагоцитовъ, постоянно присущая при подобномъ иммунитетѣ, хотя и легко наблюдается, но не можетъ быть строго доказана внѣ жидкостей, омывающихъ клѣтки. Но въ пользу этого положенія можно привести очень существенныя аналоги. Въ пятой главѣ мы уже привели опыты Делезена относительно перевариванія желатинны лейкоцитами собаки. Они безспорно доказываютъ, что клѣтки эти пріучаются совершать такое перевариваніе все быстрѣе и быстрѣе, совершенно независимо отъ какого бы то ни было гуморальнаго вліянія.

Уже давно не сомнѣваются въ томъ основномъ фактѣ, что фагоциты предохраненныхъ животныхъ захватываютъ и разрушаютъ живыхъ микробовъ. Нѣсколько разъ принималось доказывать, что разрушеніе бактерій въ этомъ случаѣ производилось исключи-

тельно жидкостями и что вмѣшательство фагоцитовъ заключалось только въ томъ, чтобы „выметать“ трупы микробовъ. Многочисленные данныя, сообщенныя въ предшествующей главѣ, позволяютъ намъ не входить больше въ разсмотрѣніе этого вопроса. Впрочемъ, большинство противниковъ въ настоящее время сами признаютъ, что фагоциты предохраненныхъ животныхъ поглощаютъ микробовъ живыми. Только нѣкоторые изъ нихъ думаютъ, что, прежде чѣмъ стать добычей фагоцитовъ, живые микробы должны подвергнуться влиянію жидкостей, ослабляющихъ будто бы ихъ ядовитость. Отсюда возникла теорія ослабляющаго влияния жидкостей организма, теорія, поддерживаемая Бушаромъ и его учениками. При изложеніи фактовъ, относящихся къ приобретенной невосприимчивости, намъ нѣсколько разъ приходилось говорить о вирулентности микробовъ внутри предохраненнаго организма. Поэтому мы можемъ ограничиться здѣсь краткимъ общимъ обзоромъ данныхъ, собранныхъ по этому поводу.

Замѣтивъ, что бактеридіи, развившіяся въ крови предохраненныхъ овецъ, неспособны вызывать смертельную сибирскую язву у кроликовъ, я ¹⁾ высказалъ мнѣніе, что при этихъ условіяхъ вирулентность ихъ ослабѣваетъ.

Позднѣ Шаррэнъ ²⁾ нашелъ аналогичныя измѣненія у палочекъ сняго гноя, выращенныхъ въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ. Обобщеніе этихъ фактовъ привело Бушара ³⁾ къ слѣдующей теоріи относительно предохраненія: „прививка сильнаго вируса предохраненному животному есть не что иное, какъ предохраненіе ослабленнаго вируса. Только ослабленіе, вмѣсто того, чтобы быть предварительно сдѣланнымъ въ лабораторіи, происходитъ въ тканяхъ предохраненнаго животного“ (ст. 18). Шаррэнъ и Рожэ ⁴⁾ поддерживали это мнѣніе и послѣдній изъ этихъ двухъ авторовъ представилъ нѣсколько новыхъ доводовъ въ пользу его. А именно онъ наблюдалъ, что животныя, привитыя пневмококками и стрептококками, развившимися въ кровяной сывороткѣ предохраненныхъ животныхъ, представляли скоро преходящія и доброкачественныя заболѣванія. Свидѣтели же, привитые тѣми-же микробами, но выращенными въ нормальномъ серумѣ, всегда умирали отъ обобщенной инфекціи.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1887, т. I, стр. 42.

²⁾ C. r. de la Société de Biologie 1889, 1891.

³⁾ Essai d'une théorie de l'Infection. Berlin, 1896.

⁴⁾ Charrin. C. r. de la Soc. de Biologie, 1890, p. 203, 332. Roger, C. r. de la Soc. de Biologie, 1890, стр. 573. Revue générale des Sciences, 1891, стр. 410

Открытие предохранительной способности серумовъ бросило новый свѣтъ на эти опыты.

Дѣйствительно возникалъ вопросъ: не зависитъ ли доброкачественность микробовъ, развившихся въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ не отъ ослабленія ихъ вируса, а отъ предохранительной способности самихъ серумовъ?

Убѣдившись во время своихъ изслѣдованій надъ коккобацилломъ изъ Жентилы, въ томъ, что микробъ этотъ становится гораздо безвреднѣе, когда его культивируютъ въ серумѣ нормальныхъ кроликовъ, я принялся за рѣшеніе вышеуказаннаго вопроса. Одной фильтраціи сквозь бумагу было достаточно, чтобы освободить микробовъ отъ серума, въ которомъ они выросли.

Прививки обработанныхъ этимъ способомъ коккобациллъ тотчасъ показали, что ихъ вирулентность нисколько не измѣнилась, и что смертельное заболѣваніе замедлялось именно вслѣдствіе вмѣшательства серума. Исаевъ ¹⁾, сдѣлавшій въ моей лабораторіи работу относительно пнеймококка, могъ распространить и на него этотъ результатъ. Онъ получилъ агглютинированныя культуры въ серумѣ предохраненныхъ кроликовъ и сравнилъ дѣятельность этихъ культуръ, прививая ихъ или вмѣстѣ съ средой, или освобожденными отъ нея.

Разница была очень рѣзка. Въ первомъ случаѣ вызванное зараженіе наступало гораздо медленнѣе, чѣмъ во второмъ. Вирулентность обмытыхъ пнеймококковъ оказалась одинаковой—происходили ли они изъ культуръ въ нормальномъ серумѣ, или изъ культуръ въ серумѣ предохраненныхъ животныхъ. Санарелли ²⁾ получилъ тотъ же результатъ съ вибриономъ Гамалъи. Вибріоны, развившіеся въ серумѣ предохраненныхъ морскихъ свинокъ, оказались очень вирулентными какъ только ихъ освобождали отъ жидкости, въ которой они были погружены. Позднѣ Бордэ ³⁾ и Мениль ⁴⁾ сдѣлали аналогичныя наблюденія относительно стрептококковъ и бациллъ свиной краснухи.

Приходится, слѣдовательно, заключить, что мы имѣемъ здѣсь дѣло съ общимъ правиломъ.

Можно было бы подумать, что нѣкоторые опыты Де Ниттиса ⁵⁾ составляютъ исключеніе изъ него. Въ самомъ дѣлѣ, онъ видѣлъ,

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 273.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, стр. 230.

³⁾ Id. 1897, т. XI, стр. 177.

⁴⁾ Id. 1898, т. XII, стр. 481.

⁵⁾ Id. 1901, т. XV.

что бактерицидн, развившіяся въ серумѣ предохраненныхъ голубей, теряли свою вирулентность.

Но не слѣдуетъ забывать, что его культуры развивались при совершенно особыхъ условіяхъ: бактерицидн росли въ теченіе нѣсколькихъ дней при 42°; одного этого достаточно уже, чтобы вызвать нѣкоторое ослабленіе вирулентности.

Теорія ослабляющаго вліянія жидкостей, основанная на ослабленіи вируса въ серумахъ предохраненныхъ животныхъ, не можетъ больше быть признанной уже вслѣдствіе прочно установленнаго факта, что серумъ, полученный внѣ организма, отличается отъ плазмы живого организма.

Мы видѣли, до какой степени это наблюденіе пошатнуло теорію бактерициднаго вліянія жидкостей.

Несомнѣнно, что какъ вирулентность, такъ и нѣкоторыя другія функціи микроба могутъ нѣсколько ослабѣть въ организмѣ, приобрѣтшемъ невосприимчивость. Но вопросъ въ томъ, зависитъ ли это отъ вліянія жидкостей или же клѣтокъ? Можно признать общимъ правиломъ, что эксудаты, добытые у предохраненныхъ животныхъ и заключающіе живыхъ микробовъ, оказываются вирулентными, когда ихъ впрыскиваютъ непосредственно чувствительнымъ животнымъ. Фактъ этотъ былъ установленъ Пастеромъ ¹⁾ еще во время его первыхъ изслѣдованій относительно невосприимчивости, приобрѣтенной противъ куриной холеры.

Онъ нашелъ, что эксудатъ предохраненныхъ куръ вызываетъ у новыхъ куръ смертельное заболѣваніе, при чемъ не замѣчается никакихъ признаковъ ослабленія микробовъ.

То же правило въ громадномъ большинствѣ случаевъ приложимо къ коккобацилле изъ Жентилы и къ сибиреязвенной палочкѣ.

Де Ниттисъ наблюдаетъ, что эксудатъ предохраненныхъ голубей вызываетъ у морскихъ свинокъ и мышей смертельное заболѣваніе. Наоборотъ, эксудатъ предохраненныхъ морскихъ свинокъ вскорѣ становится безвреднымъ для этихъ животныхъ.

Ослабленіе это не должно быть однако отнесено на счетъ жидкостей (не обнаруживающихъ никакой, ни предохранительной, ни ослабляющей способности), а на счетъ дѣятельности клѣтокъ.

Съ цѣлью опредѣлить измѣненія, претерпѣваемыя микробами въ предохраненномъ организмѣ, Валлэ ²⁾ предпринялъ опыты на

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1880, т. XC, стр. 1033.

²⁾ Comp. rend. de la Soc. de Biologie, 1899, стр. 432.

кроликахъ, вакцинированныхъ противъ палочки свиной краснухи. Онѣ заключали эти микробы въ мѣшечки изъ коллодіума, которые вводили въ брюшную полость чувствительныхъ кроликовъ, съ одной стороны, и усиленно предохраненныхъ—съ другой. Въ обоихъ случаяхъ микробы развивались хорошо. Въ мѣшечкахъ, введенныхъ нормальнымъ животнымъ, они росли равномерно, не агглютинировались; въ мѣшечкахъ же усиленно предохраненныхъ кроликовъ,—бациллы росли въ видѣ агглютированныхъ нитей. Фактъ этотъ доказываетъ, что сквозь стѣнку мѣшечковъ могли просачиваться дѣятельныя вещества, выработанныя въ предохраненномъ организмѣ.

Какъ съ точки зрѣнія агглютинаціи, такъ точно и ихъ вирулентности, культуры проявляли значительную разницу между собой. Онѣ оказались гораздо вирулентнѣе въ мѣшечкахъ у усиленно предохраненныхъ кроликовъ, чѣмъ у ихъ свидѣтелей.

Это усиленіе вирулентности вѣроятно зависитъ отъ вліянія дѣятельныхъ веществъ, проникающихъ сквозь стѣнки мѣшечка.

Какъ бы то ни было, опытъ этотъ еще разъ подтверждаетъ невозможность принять теорію ослабленія микробовъ жидкостями организма, ставшаго невосприимчивымъ.

Послѣ открытія антитоксического свойства жидкостей думали, что проявленіе его необходимо для приобрѣтенія невосприимчивости. Предполагали, что для освобожденія отъ патогенныхъ микробовъ, организмъ долженъ былъ прежде всего выработать средство для нейтрализаціи ихъ токсиновъ; съ устраненіемъ зловреднаго вліянія послѣднихъ будто бы устранялось и средство нападенія микробовъ, которые при этихъ условіяхъ становились въ рядъ съ простыми сапрофитами.

Поэтому думали, что жидкости животныхъ съ приобрѣтенной невосприимчивостью должны всегда обнаруживать дѣятельную антитоксичную способность.

Противъ этого объясненія между тѣмъ говорили нѣкоторые раньше установленные факты.

Уже Шово ¹⁾ замѣтилъ, что алжирскіе бараны, естественный иммунитетъ которыхъ былъ усиленъ прививкой большихъ дозъ сибиреязвенныхъ бактеридій, тѣмъ не менѣе обнаруживали такую же чувствительность къ впрыскиванію сибиреязвенной крови, какъ и новые бараны. Невосприимчивость противъ вируса не соответствовала, слѣдовательно, невосприимчивости къ яду. Позднѣе Шар-

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1880, т. XC, стр. 1526.

ренъ и Гамалѣя ¹⁾ доставили цѣнные документы на этотъ счетъ. Они установили, что животныя, предохраненныя противъ палочки синяго гноя и вибрионовъ Коха и Гамалѣи становились даже еще чувствительнѣе къ отравленію растворимыми продуктами этихъ микробовъ, чѣмъ новыя, воспріимчивыя животныя. Результатъ этотъ былъ вскорѣ подтвержденъ Зеландеромъ ²⁾ въ работѣ относительно hog-cholera, выполненной подъ руководствомъ Ру. Кролики, привитые противъ коккобацилла этой болѣзни, хорошо выдерживали зараженіе вирусомъ, но погибали отъ такихъ же дозъ токсина, которыя убивали и свидѣтелей. Мнѣ ³⁾ удалось не только провѣрить этотъ фактъ, но добавить къ нему другой, относительно того, что кровяной серумъ вакцинированныхъ кроликовъ, хотя и явно предохранялъ противъ зараженія, но не имѣлъ тѣмъ не менѣе никакого антитоксичнаго дѣйствія.

Позднѣ Пфейфферъ сталъ изучать невоспріимчивость животныя къ холерному вибриону. Вмѣстѣ со своими сотрудниками ему удалось привести многочисленныя данныя, подтверждающія то положеніе, что животныя, хорошо предохраненныя противъ этого микроба, не стали отъ этого болѣе невоспріимчивыми къ вибрионному яду. Ихъ противозаразный серумъ не обнаруживаетъ никакой антитоксической способности. Результаты эти были много разъ подтверждены и должны быть признаны окончательно установленными.

Берингъ вывелъ изъ этихъ данныхъ общій законъ, который онъ попытался развить вмѣстѣ со своими сотрудниками. Онъ передавалъ намъ, что чувствительность, усиленная противъ токсиновъ у животныя, предохраненныхъ противъ микробовъ, можетъ даже въ затруднительныхъ случаяхъ служить для обнаруженія нѣкоторыхъ бактеріальныхъ ядовъ. Часто продукты культуръ, освобожденныхъ отъ микробовъ, не вызываютъ никакого отравленія у новыхъ животныя, чувствительныхъ къ послѣднимъ.

Изъ этого факта обыкновенно выводятъ, что продукты, о которыхъ идетъ рѣчь, не содержатъ токсиновъ. Но животныя того же вида, предохраненныя противъ микроба, благодаря своей усиленной чувствительности, становятся гораздо лучшимъ реактивомъ и обнаруживаютъ бактеріальные яды въ жидкостяхъ, не дѣйствующихихъ на непрехохраненныхъ животныя.

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1890, стр. 294.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 563.

³⁾ Id. 1892, т. VI, стр. 295.

Берингъ въ сотрудничествѣ съ Киташима ¹⁾ предохранялъ морскихъ свинокъ противъ дифтеритной палочки. Они показали, что достаточно нѣсколькихъ прививокъ дифтеритнаго токсина, чтобы вакцинировать этихъ животныхъ противъ зараженія дифтеритной палочкой, въ то время какъ организмъ ихъ становится чувствительнѣе къ интоксикаціи. Берингъ думаетъ, что это усиленіе чувствительности къ дифтеритному яду можетъ служить средствомъ вызвать болѣе дѣятельную мѣстную реакцію живыхъ элементовъ на мѣстѣ прививки бациллы.

Во всякомъ случаѣ вѣ сомнѣнія, что невосприимчивость, приобретенная противъ микробнаго зараженія, совершенно независима отъ невосприимчивости къ ядамъ соответствующаго микроба.

Итакъ, не слѣдуетъ думать, что обнаруженіе антитоксической способности сколько нибудь необходимо для развитія невосприимчивости противъ микроба.

Изъ всѣхъ гуморальныхъ свойствъ, развивающихся при приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ, самыя постоянныя, слѣдовательно, суть фиксирующая и предохранительная способности. Въ виду этого легко можно было бы предположить, что эти два свойства необходимы для того, чтобы фагоцитозъ могъ проявиться, разрушить патогенныхъ микробовъ и освободить отъ нихъ организмъ. Понятно, что при этихъ условіяхъ можно было бы подумать, что приобретенная противозаразная невосприимчивость обязана двумъ различнымъ причинамъ: во-первыхъ — свойству жидкостей независимому отъ фагоцитовъ, а во-вторыхъ — самимъ фагоцитамъ, причемъ роль послѣднихъ должна была быть совершенно второстепенной: мнѣніе это много разъ высказывалось и поддерживалось.

Въ виду важности этого вопроса спрашивается: каково происхожденіе фиксирующей и предохранительной способности, столь распространенныхъ при невосприимчивости къ заразамъ?

Благодаря усиленію нѣсколькихъ ученыхъ, наука добилаь отвѣта на этотъ вопросъ.

Пфейфферъ и Марксъ ²⁾ первые представили очень важныя свѣдѣнія относительно происхожденія предохранительной способности. Они привили подъ кожу кроликовъ холерные вибрионы, убитые нагреваніемъ до 70° и затѣмъ тщательно изслѣдовали предохранительную способность крови и экстракта различныхъ

¹⁾ Berliner Klin. Wochenschr., 1891, стр. 137.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVII, стр. 272.

органовъ. Ислѣдуя въ отдѣльности предохранительную способность серума и слоя лейкоцитовъ, осажденныхъ въ пробиркахъ. Пфейфферъ и Марксъ не нашли никакой видимой разницы. Имъ точно также никогда не удавалось получить замѣтнаго дѣйствія съ лейкоцитами, взятыми изъ плевритическихъ эксудатовъ. Изъ этого они вывели, что не слѣдуетъ смотрѣть на лейкоциты крови, какъ на источникъ предохранительнаго вещества (или противохолернаго вещества). Въ такой періодъ, когда серумъ еще не обнаруживалъ никакой или только незначительную предохранительную способность,—экстрактъ селезенки проявлялъ большею частью очень рѣзкое дѣйствіе. Въ опытѣ, въ которомъ кроликъ былъ убитъ 48 часовъ послѣ впрыскиванія вибрионовъ, оказалось, что 0,3 к. с. серума не были въ состояніи мѣшать смертельной инфекціи морской свинки. Наоборотъ, въ десять разъ меньшая доза экстракта селезенки обнаруживала очень явную предохранительную способность. Изъ этого и другихъ подобныхъ опытовъ, Пфейфферъ и Марксъ заключаютъ, что селезенка — главный очагъ предохранительнаго вещества. Чтобы провѣрить это заключеніе, они впрыскивали убитыя холерныя культуры кроликамъ, у которыхъ была предварительно вырѣзана селезенка.

Несмотря на отсутствіе послѣдней, кролики, однако, производили одинаковое количество предохранительнаго вещества. Это заставило обоихъ изслѣдователей допустить, что какъ лимфатическія железы, такъ и костный мозгъ могутъ одинаково служить источникомъ этого вещества.

Органы эти только въ теченіе первыхъ дней обнаруживаютъ болѣе сильную предохранительную способность, чѣмъ кровь. Черезъ три или четыре дня послѣ впрыскиванія вибрионовъ, всего богаче предохранительнымъ веществомъ становится кровяная сыворотка: органы содержатъ его гораздо меньше. Такъ продолжается въ теченіе нѣкотораго времени, послѣ чего кровь начинаетъ также содержать меньше этого вещества.

Пфейфферъ и Марксъ поставили вопросъ: зависитъ-ли сильная предохранительная способность селезенки отъ большого производства предохранительнаго вещества этимъ органомъ, или же отъ накопленія въ немъ предохранительнаго вещества, возникшаго въ другомъ мѣстѣ? Для того, чтобы рѣшить этотъ вопросъ, они впрыскивали кроликамъ предохранительный серумъ другихъ особей и нашли, что предохранительное вещество вовсе не обнаруживало наклонности скопляться въ селезенкѣ. Въ виду этого имъ пришлось заключить, что селезенка и другіе крово-

образовательные органы (лимфатическія железы и костный мозгъ) служатъ настоящимъ источникомъ производства предохранительнаго вещества. Прибавимъ, что они вмѣстѣ съ тѣмъ составляютъ именно фагоцитарные органы, т. е. не только центръ развитія фагоцитовъ, но и заключаютъ также множество этихъ элементовъ готовыми и способными функционировать.

Почти одновременно съ Пфейфферомъ и Марксомъ,—аналогичные опыты были предприняты Вассерманомъ и Такаки ¹⁾ относительно происхожденія предохранительнаго вещества противъ тифознаго коккобацилла. Въ результатъ ихъ оказалось, что „именно костный мозгъ, селезенка, лимфатическая система и щитовидная железа—обнаруживаютъ сильное предохранительное дѣйствіе противъ тифозныхъ бациллъ.

Наоборотъ, другіе органы какъ кровь, спинной и головной мозги, мускулы, печень, почки и т. д. не проявляютъ въ это время никакихъ рѣзко специфическихъ свойствъ“.

Такъ какъ эти данныя относительно производства предохранительнаго вещества въ фагоцитарныхъ органахъ представляли совершенно основное значеніе въ общей задачѣ приобрѣтенной невосприимчивости, то я просилъ Дейтча ²⁾ продѣлать по этому поводу рядъ опытовъ у меня въ лабораторіи. Онъ употреблялъ для этого морскихъ свинокъ, которымъ впрыскивалъ въ брюшную полость культуры тифознаго кокко-бацилла, убитыя нагрѣваніемъ до 66°. Черезъ нѣсколько дней послѣ этого серумъ становился явно предохранительнымъ. Тогда, точно такъ же какъ и до появленія этого свойства въ крови, Дейтчъ вскрывалъ животныхъ и тщательно опредѣлялъ предохранительное свойство экстракта различныхъ органовъ. Прежде всего онъ подтвердилъ результаты Пфейффера и Маркса относительно того, что предохранительное вещество не образуется въ брюшномъ эксудатѣ. Жидкость эта была большею частью неспособна предохранить новыхъ морскихъ свинокъ противъ тифознаго зараженія. Только въ нѣкоторыхъ опытахъ эксудатъ оказался столь-же предохранительнымъ, какъ и кровяная сыворотка. Въ большинствѣ же другихъ опытовъ послѣдняя была гораздо дѣятельнѣе жидкости эксудата. Между всѣми органами, селезенка обнаружила всего болѣе сильную предохранительную способность. Почти въ половинѣ случаевъ она была дѣятельнѣе крови. Костный

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift, 1898, стр. 209.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, T. XIII, p. 689.

мозгъ представлялъ иногда аналогичные, хотя гораздо менѣе рѣзкіе результаты. Поэтому приходится считать селезенку главнымъ очагомъ производства предохранительнаго вещества.

Подтвердивъ эти данныя Пфейффера и Маркса, Вассерманна и Такаки, Дейтчъ попытался вызвать предохранительную способность у морскихъ свинокъ съ вырѣзанной селезенкой.

Опытъ отлично удался, и здѣсь также получились результаты согласный съ выводомъ двухъ первыхъ авторовъ. Морскія свинки съ вырѣзанной селезенкой точно такъ же хорошо вырабатывали предохранительное вещество, какъ и ихъ нормальные свидѣтели. У первыхъ всего дѣятельнѣе оказался костный мозгъ.

Когда Дейтчъ вырѣзывалъ селезенку у своихъ морскихъ свинокъ не до впрыскиванія микробовъ, а нѣсколько дней (3—5) послѣ того, то часто наступало значительное уменьшеніе производства предохранительнаго вещества. Изъ этого вытекаетъ, что, вскорѣ послѣ прививки въ селезенкѣ происходитъ явленіе, связанное съ развитіемъ предохранительной способности.

Наиболѣе простое объясненіе этихъ фактовъ заключается въ предположеніи, что микробы, впрыснутые въ брюшную полость, и вскорѣ затѣмъ захваченные фагоцитами (большею частью микрофагами), переносятся въ фагоцитарные органы, особенно въ селезенку, въ лимфатическія железы и въ костный мозгъ. У животныхъ съ цѣлою селезенкой, множество наполненныхъ микробами микрофаговъ направляются къ ней. Фактъ этотъ былъ подтвержденъ прямымъ наблюденіемъ.

Когда селезенка устранена, то микрофаги естественно должны уходить въ другіе фагоцитарные органы. Такъ какъ микробы подвергаются внутриклеточному пищеваренію въ фагоцитахъ, то очень трудно, если не невозможно, прослѣдить ихъ долго послѣ поглощенія.

Но аналогія съ явленіями рассасыванія красныхъ кровяныхъ шариковъ, описаннаго нами въ 4-й главѣ, позволяетъ предположить, что то же самое происходитъ относительно микробовъ. Захваченные фагоцитами на мѣстѣ прививки, они переносятся послѣдними во время ихъ переходовъ черезъ органы до общаго кровообращенія. Приведенное объясненіе было признано и Дейтчемъ.

Онъ захотѣлъ также выяснитъ происхожденіе агглютинативной способности, столь развитой въ жидкостяхъ животныхъ, привитыхъ тифознымъ коккобациллою. Хотя ему и не удалось рѣшить этого вопроса, но онъ показалъ несомнѣнную разницу между этой способностью и предохранительной.

Факты, добытые Дейтчемъ, могутъ быть, слѣдовательно, поставлены на ряду съ нѣкоторыми другими вышеприведенными и окончательно доказывающими, что оба свойства жидкостей существенно различны.

Итакъ, столь согласные результаты всѣхъ изслѣдователей, занимавшихся происхожденіемъ предохранительной способности, позволяютъ заключить, что предохранительное вещество производится элементами фагоцитарныхъ органовъ, т. е. самими фагоцитами. Но, спросить насъ, можно-ли изъ этого заключить, что фиксирующее вещество, или фиксаторъ происходитъ также изъ того-же источника? Въ то время, когда выполнялись указанная работы, еще не были достаточно знакомы съ фиксаторами и потому ихъ смѣшивали съ предохранительными веществами. Несмотря на это, отвѣтъ на только что поставленный вопросъ несомнѣненъ.

Въ отчетахъ опытовъ Пфейффера и Маркса мы находимъ очень точныя данныя относительно зернистаго перерожденія вибрионовъ. Такъ, они нѣсколько разъ наблюдали, что экстрактъ селезенки очень рѣзко и быстро вызывалъ это превращеніе тогда, когда кровь и сыворотка, употребленные въ гораздо большихъ дозахъ, не были въ состояніи вызвать того же явленія. А такъ какъ явленіе Пфейффера есть не что иное, какъ обнаруженіе дѣятельности специфическаго фиксатора, то нельзя сомнѣваться въ томъ, что селезенка дѣйствительно служитъ главнымъ очагомъ, гдѣ вырабатывается фиксирующее вещество прежде, чѣмъ оно является въ крови.

Прежде, чѣмъ закончить эту главу, мы должны сдѣлать очень быстрый обзоръ главныхъ явленій въ приобрѣтенномъ иммунитѣ противъ микробовъ. Виѣклеточное разрушеніе этихъ паразитовъ въ живомъ организмѣ наблюдается только при исключительныхъ условіяхъ, когда фагоциты подверглись временному поврежденію (фаголизу), при чемъ изъ нихъ высвободились ихъ микроцитазы. Послѣдніе не принадлежатъ жидкостямъ организма, какъ прежде думали и какъ теперь еще предполагаютъ нѣкоторые авторы. Эти растворимые ферменты связаны съ фагоцитами и служатъ ферментами внутри-клеточнаго пищеваренія.

Цитазы не подвергаются измѣненіямъ во время иммунизации и идентичны съ тѣми, которые дѣйствуютъ и при естественной невосприимчивости.

Агглютинативное вещество, часто существующее уже и въ нормальныхъ жидкостяхъ, развивается гораздо сильнѣе у предо-

храненныхъ животныхъ. Оно, дѣйствительно, гуморальное вещество, такъ какъ циркулируетъ въ плазмѣ и переходитъ въ жидкости, эксудаты и трансудаты. Но роль его при невосприимчивости очень ограничена.

Большую частью очень тѣсно связанныя между собою предохранительныя и фиксирующія способности, очень значительно развиваются въ организмѣ, обладающемъ приобретенной невосприимчивостью. Онѣ могутъ дѣйствовать или на микробовъ, пропитывая ихъ фиксирующимъ веществомъ, или же на зараженный организмъ, возбуждая его оборонительную дѣятельность; но онѣ неспособны повліять на жизнённость или на вирулентность микроба.

Оба свойства (предохранительное и фиксирующее) находятся въ жидкостяхъ, но составляютъ функцію клеточныхъ продуктовъ. Элементы фагоцитарныхъ органовъ (селезенка, костный мозгъ, лимфатическія железы) или фагоциты -- производятъ предохранительныя вещества и специфическіе фиксаторы, переходящіе изъ нихъ въ плазму.

Фагоцитарная реакція составляетъ вполнѣ общее правило при приобретенной невосприимчивости. Фагоциты, неполно или даже вовсе не выполняющіе своей противомикробной функціи, становятся гораздо дѣятельнѣе вслѣдствіе предохранительныхъ прививокъ. Они обнаруживаютъ очень явную положительную химіотаксію и приобретаютъ способность гораздо интенсивнѣе переваривать микробовъ. Съ этимъ усиленіемъ пищеварительной дѣятельности связано перепроизводство фагоцитами фиксаторовъ и предохранительныхъ веществъ, вытѣляемыхъ въ большомъ количествѣ этими клетками и переходящими въ жидкости организма.

Такъ какъ вещества эти происходятъ изъ фагоцитовъ, то понятно, что въ некоторыхъ примѣрахъ приобретенной невосприимчивости организмъ можетъ справиться съ микробами безъ того, чтобы предохранительное вещество перешло въ жидкости. Достаточно того, чтобы оно было въ фагоцитахъ, которые могутъ сохранить его внутри себя, не вытѣляя въ кровообращеніе.

Изъ всего вышесказаннаго видно, что явленія при приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ -- представляются болѣе или менѣе стереотипной копіей тѣхъ явленій, которыя происходятъ въ организмѣ послѣ расщипыванія клетокъ. Тамъ тоже наблюдается внутри-клеточное перевариваніе и перепроизводство специфическихъ фиксаторовъ, части вытѣляемыхъ и переходящихъ въ плазму.

При резорбированіи клѣтокъ мы имѣемъ также двойное дѣйствіе цитазовъ и фиксаторовъ. Разница заключается только въ томъ, что въ этомъ случаѣ дѣйствуютъ макроцитазы, въ то время какъ при резорбированіи микробовъ роль эта выполняется микроцитазами. Въ обоихъ случаяхъ фиксаторы, будучи специфичными, очень различны съ точки зрѣнія ихъ дѣйствія. Но клѣтки, производящія ихъ, въ обоихъ случаяхъ относятся къ категоріи фагоцитовъ (какъ при резорбированіи животныхъ клѣтокъ, такъ и микробовъ).

Часто думаютъ, что только - что вкратцѣ изложенная мною теорія основнымъ образомъ противорѣчитъ теоріи боковыхъ цѣпей, или приѣмниковъ, „рецепторовъ“ Эрлиха ¹⁾. Я не могу съ этимъ согласиться. Эта теорія, въ приложеніи къ приобрѣтенной невосприимчивости противъ микробовъ, сводится къ слѣдующему.

Микробы, привитые въ несмертельной, но предохранительной дозѣ, соединяются съ извѣстными элементами организма. Приѣмники (рецепторы) микробовъ встрѣчаютъ соотвѣтствующихъ приѣмниковъ въ клѣткахъ, но послѣ соединенія съ ними, клѣточные приѣмники не могутъ больше выполнять своей нормальной функціи при питаніи. Клѣтки, лишеныя такимъ образомъ своихъ приѣмниковъ, производятъ такое большое число новыхъ, что часть ихъ выдѣляется въ окружающую среду и переходитъ въ плазму.

Приѣмники эти, хотя и клѣточного происхожденія, но, войдя въ составъ жидкостей, обращаются въ фиксаторы, или промежуточные вещества, или наконецъ—амбоцепторы Эрлиха.

При новомъ появленіи тѣхъ же микробовъ, послѣдніе встрѣчаютъ въ жидкости эксудатовъ многочисленныхъ амбоцепторовъ, соединяющихся съ соотвѣтствующими приѣмниками микробовъ; они при этомъ не разрушаютъ послѣднихъ и не мѣшаютъ ихъ жизненности. Но такъ какъ эти же самые амбоцепторы имѣютъ еще и второе сродство—къ молекуламъ цитазовъ, или „комplementовъ“ Эрлиха, то микробы могутъ прійти въ соприкосновеніе съ этими растворимыми ферментами.

Безъ вмѣшательства фиксаторовъ не можетъ произойти соединенія тѣла микробовъ съ цитазомъ, потому что приѣмники микробовъ не приспособлены къ приѣмникамъ цитазовъ. Когда молекулы этихъ ферментовъ оказываются свободными въ плазмѣ,

¹⁾ Ehrlich, Lazarus u. Pincus. Leukaemie, etc. Nothnagel. Specielle Pathologie und Therapie. 1901, т. VIII, 1-ая часть, 3-й выпускъ, стр. 163.

то онѣ могутъ быть захваченными соотвѣтствующей группой амбоцепторовъ.

Попробуемъ сопоставить только-что очерченную нами теорію съ вышеизложенной.

Какъ мы видѣли, микробы, привитые не въ смертельной, а въ предохранительной дозѣ, поглощаются фагоцитами и затѣмъ перевариваются внутри ихъ.

За этимъ внутриклеточнымъ пищевареніемъ слѣдуетъ перепроизводство специфическаго фиксатора, часть котораго выдѣляется и переходитъ въ плазму.

Все изложенное нами въ этой главѣ вытекаетъ изъ данныхъ, прочно установленныхъ на основаніи опытовъ. И теорія Эрлиха нисколько не противорѣчитъ изложенному нами; она только пытается проникнуть глубже въ механизмъ явленій, происходящихъ между микробомъ и клеткою.

Актъ, обозначаемый нами просто какъ внутриклеточное пищевареніе, раздѣляется Эрлихомъ на составныя его части. По его мнѣнію, происходитъ соединеніе фиксатора съ одной стороны и микробной молекулы съ другой — съ молекулой растворимаго фермента или цитаза.

По Эрлиху — амбоцепторы клетки отрываются и производятъ фиксаторовъ, циркулирующихъ въ плазмѣ. По моему же — мы имѣемъ дѣло просто съ перепроизводствомъ одного изъ двухъ ферментовъ внутриклеточнаго пищеваренія, не опредѣляя той составной части фермента, которая переходитъ въ кровообращеніе. Обѣ эти теоріи могутъ дополнять другъ друга, но вовсе не противорѣчивы по существу.

Онѣ не согласны между собою только относительно одного важнаго пункта. Эрлихъ думаетъ, что цитазы всегда свободны въ жидкостяхъ и что клетки для того, чтобы переварить микробовъ, должны предварительно схватить ихъ молекулы помощью группы своихъ амбоцепторовъ. Мы же, наоборотъ, развили то положеніе, что цитазы свободны въ организмѣ только во время фаголиза, а что при нормальныхъ условіяхъ — они остаются тѣсно связанными съ фагоцитами. Это положеніе основано на большомъ количествѣ фактовъ, вытекающихъ изъ хорошо установленныхъ опытовъ и потому должно считаться точнымъ. Но оно не нарушаетъ ни одного основнаго принципа Эрлиховской теоріи. Точно также послѣдняя не нарушаетъ ни одного существеннаго пункта изложенной нами теоріи. Ученіе, считающее приобрѣтенный иммунитетъ частнымъ случаемъ резор-

бировація, можетъ согласоваться съ понятіемъ объ амбоцепторахъ. Но, въ то же время, оно можетъ согласоваться и съ точкой зрѣнія Бордэ, по которой фиксаторы дѣйствуютъ не какъ промежуточные вещества между микробомъ и цитазомъ, но какъ вещества, вызывающія чувствительность микробовъ къ проникновенію въ него пищеварительнаго фермента.

Этотъ сложный вопросъ еще не окончательно рѣшенъ, но приведенные нами въ 4-ой главѣ опыты Бордэ очень сильно говорятъ въ пользу его взглядовъ.

Нейссеръ и Вексбергъ ¹⁾ пытались рѣшить вопросъ о дѣйствіи фиксаторовъ на микробовъ и описали весьма интересные факты. Они нашли, что вещества эти допускаютъ разрушеніе бактерій только въ тѣхъ случаяхъ, когда они находятся въ извѣстномъ отношеніи съ цитазомъ.

Смѣси фиксаторовъ и цитазовъ, въ которыхъ первые преобладаютъ, не только не убиваютъ, но даже позволяютъ имъ обильно развиваться.

Чтобы прійти къ этому результату, Нейссеръ и Вексбергъ смѣшивали въ опредѣленные количества бактерій и нормальные серумы, содержащія цитазъ, съ различными количествами нагрѣтаго до 56°, серума предохраненныхъ животныхъ. Вслѣдствіе нагрѣванія, какъ извѣстно, этотъ специфическій серумъ теряетъ свой цитазъ, но легко можетъ снова стать дѣятельнымъ послѣ приобщенія новаго, не нагрѣтаго серума.

По мнѣнію Нейссера и Вексберга, полученный ими парадоксальный фактъ не можетъ быть объясненъ иначе, какъ теоріей амбоцепторовъ Эрлиха. Когда тѣла эти, съ двойнымъ средствомъ, находятся въ слишкомъ большомъ количествѣ по отношенію къ цитазу, то можетъ случиться, что только одной части амбоцепторовъ, соединяющихся съ пріемниками микробовъ, удается зацѣпить молекулы дѣятельнаго фермента. Амбоцепторъ, не будучи способенъ самостоятельно разрушить микроба, можетъ быть вреднымъ для него только подъ условіемъ—внести съ собой цитазъ. А такъ какъ количество послѣдняго слишкомъ мало по отношенію къ гораздо большому количеству амбоцепторовъ, то легко понять, что микробы могутъ благодаря этому обстоятельству остаться нетронутыми. Хотя объясненіе это и очень остроумно, но ничто не доказываетъ, чтобы оно соотвѣтствовало дѣйствительности. Нейссеръ и Вексбергъ сами наблюдали, что и

¹⁾ Münchener Med. Wochenschrift, 1901, n° 18.

сыворотка нормальной козы можетъ также мѣшать бактерицидному дѣйствию цитаза. Только въ этомъ случаѣ они допускаютъ вліяніе антицитаза нормальной крови. Но подобное же объясненіе можетъ быть приложимо и къ мѣшающему дѣйствию сыворотокъ предохраненныхъ животныхъ. Извѣстно, что антицитазы встрѣчаются очень часто въ самыхъ разнообразныхъ сывороткахъ и что они претерпѣваютъ значительныя измѣненія, смотря по условіямъ, въ которыхъ находятся животныя, доставляющія кровь. Максъ Груберъ¹⁾ произвелъ недавно рядъ опытовъ, всецѣло подтверждающихъ это предположеніе.

Во всякомъ случаѣ не подлежитъ сомнѣнію, что теорія приемниковъ (рецепторовъ) не должна быть противоположаема теоріи фагоцитовъ. Эта послѣдняя вполне сохраняетъ свое право настаивать на томъ, что въ невосприимчивости, приобретенной противъ микробовъ, фагоциты играютъ самую общую и важную роль. Они содержатъ цитазы, способные освободить организмъ отъ микробовъ и разрушить ихъ. Фагоциты также производятъ и выделяютъ фиксаторы и предохранительныя вещества. Свободные фиксаторы могутъ, правда, дѣйствовать на микробовъ и въ жидкостяхъ, но они не въ состояніи не только убить ихъ, но даже сдѣлать ихъ менѣе вирулентными. Цитазы, высвободившіеся изъ фагоцитовъ, при содѣйствіи фиксаторовъ могутъ уничтожить нѣкоторое количество микробовъ, но лишь въ частныхъ случаяхъ, которые рѣдко встрѣчаются при нормальныхъ условіяхъ.

Наоборотъ, фагоциты въ организмѣ, приобретенномъ невосприимчивость, постоянно захватываютъ микробовъ и подвергаютъ ихъ внутри себя соединенному дѣйствию фиксаторовъ и цитазовъ.

Невосприимчивость, приобретенная противъ микробовъ, такъ же какъ и естественная, суть не что иное, какъ частные случаи внутриклеточнаго пищеваренія.

¹⁾ Wiener. klinisch. Wochenschr. 1901.

Глава X.

Быстро приобретённая и преходящая невосприимчивость къ микробамъ, вызванная специфическими и нормальными серумами или другими веществами и микробами, чѣмъ тѣ, противъ которыхъ хотятъ предохранить организмъ.

Невосприимчивость, вызванная специфическими серумами. — Аналогія между механизмомъ этой невосприимчивости и той, которая наблюдается въ невосприимчивости, вызванной патогенными микробами и ихъ продуктами. — Роль фагоцитоза въ приобретённой невосприимчивости, помощью специфическихъ серумовъ. — Вліяніе опія на ходъ иммунизации этими серумами. Стимулирующее дѣйствіе специфическихъ серумовъ. — Предохранительное и возбуждающее дѣйствіе нормальныхъ серумовъ. — Вліяніе другихъ жидкостей, помимо серума: бульона, мочи, физиологической воды и т. д. Антагонизмъ между сибиреязвенными палочками и нѣкоторыми другими бактеріями.

Мы уже видѣли, какую важную роль играетъ признаніе предохранительной способности жидкостей въ изученіи приобретённой невосприимчивости къ микробамъ. Хотя свойство это и не служитъ общимъ правиломъ, но оно, однако, очень распространено и встрѣчается даже въ нѣкоторыхъ примѣрахъ приобретённой невосприимчивости къ микробамъ изъ царства животныхъ.

До сихъ поръ мы ограничивались указаніемъ присутствія предохранительнаго свойства въ жидкостяхъ иммунизированнаго организма и изучали эту способность исключительно по отношенію къ организму, произведшему ее. Теперь мы должны перейти къ вопросу о томъ, какъ дѣйствуютъ предохранительныя вещества въ организмѣ, въ который они введены уже готовыми. Мы, слѣдовательно, будемъ разсматривать ту невосприимчивость къ микробамъ, которую Эрлихъ называетъ пассивной.

Предпринимаемое нами изученіе очень облегчается изложен-

ными въ предъидущей главѣ данными относительно явленій, которыя происходятъ въ организмѣ, предохраненномъ противъ микробовъ или ихъ продуктовъ.

Дѣйствительно, существуетъ очень большая аналогія между обѣими категоріями невосприимчивости. Если между ними ставить рѣзкую границу, то это объясняется только тѣмъ, что иммунитетъ, вызванный микробами или ихъ продуктами, требуетъ для своего развитія извѣстнаго времени и длится въ продолженіе длиннаго періода, между тѣмъ какъ невосприимчивость, вызванная специфическими серумами, наступаетъ тотчасъ вслѣдъ за впрыскиваніемъ ихъ, но длится только очень кратковременно.

Такъ какъ болѣзни безпозвоночныхъ большею частью вызываются другими микробами, чѣмъ инфекціи у высшихъ животныхъ, то вопросъ—могутъ ли безпозвоночныя быть иммунизированы предохранительными серумами—не могъ еще быть изученъ. Однако, мы уже имѣемъ нѣкоторое понятіе о предохраненіи низшихъ позвоночныхъ специфическими серумами.

Георгіевскій ¹⁾ сдѣлалъ по этому поводу нѣсколько опытовъ въ своей лабораторіи. Онъ нашелъ, что серумъ млекопитающихъ (морской свинки, козы), вакцинированныхъ противъ палочки сибяго гноя, при нѣкоторыхъ условіяхъ, былъ въ состояніи предохранять зеленую лягушку противъ несомнѣнно смертельной для свидѣтелей дозы того же микроба. Серумъ нисколько не мѣшалъ смертельному зараженію, когда его впрыскивали одновременно съ палочкой сибяго гноя; иногда даже болѣзнь развивалась еще быстрѣе, чѣмъ у свидѣтелей.

Предохранительное дѣйствіе серума явно обнаруживалось только тогда, когда впрыскиваніе его было сдѣлано за 24, или еще лучше — за 48 часовъ до прививки микробовъ. Серумъ, употребляемый въ этихъ опытахъ, не былъ бактерициденъ для палочекъ сибяго гноя, которыя обильно развивались въ немъ; но онъ сильно агглютинировалъ ихъ. Однако, когда Георгіевскій впрыскивалъ лягушкамъ такія культуры, агглютинированныя сывороткой козы, то онѣ умирали точно такъ же, какъ и свидѣтели. Такъ какъ у лягушекъ, выдерживающихъ вирусъ, вслѣдствіе прививки предохранительнаго серума, всегда наблюдалась очень дѣятельная фагоцитарная реакція, то весьма вѣроятно, что жидкость эта дѣйствовала возбуждающимъ образомъ на фагоциты.

Это понятіе о стимулирующемъ вліяніи противозаразныхъ се-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899. т. XIII, стр. 315.

румовъ въ случаѣ кратковременной невосприимчивости, обусловленной ими, было уже изложено мною въ моихъ первыхъ послѣдованіяхъ о невосприимчивости кроликовъ къ коккобацилле изъ Жентильи,—невосприимчивости, вызванной серумомъ вакцинированныхъ кроликовъ. Но мнѣніе это было встрѣчено неблагопріятно, особенно вслѣдствіе открытія зернистаго перерожденія вибрионовъ. Самъ Пфейфферъ наблюдалъ, что перерожденіе это происходитъ не только въ брюшной полости вакцинированныхъ морскихъ свинокъ, но точно также и въ брюшной полости новыхъ свинокъ, которымъ онъ вспрыскивалъ маленькія количества специфическаго серума. Такъ какъ послѣдній, въ рукахъ Пфейффера, не былъ въ состояніи вызвать зернистое перерожденіе вибрионовъ *in vitro*, то ученый этотъ предположилъ, что клѣточные элементы новаго животнаго обладали способностью превращать недѣятельное вещество специфическаго серума въ бактерицидное вещество. Съ этой точки зрѣнія невосприимчивость, вызванная такой сывороткой, не была чисто пассивной, такъ какъ требовала содѣйствія живыхъ клѣтокъ для приготовленія вещества, превращающаго и убивающаго вибрионовъ.

Указанная нами возможность получить Пфейфферовское явленіе *in vitro* тотчасъ заставила склониться въ пользу теоріи, по которой невосприимчивость, обязанная специфическому серуму, зависитъ отъ прямого дѣйствія жидкостей на микроба. При этихъ условіяхъ такая невосприимчивость должна была считаться чисто пассивной. Это мнѣніе оказалось окончательнымъ послѣ открытія Бордэ, что специфическій серумъ, не дѣятельный самъ по себѣ, становится способнымъ вызвать Пфейфферовское явленіе, какъ только къ нему прибавляютъ немного новаго, не специфическаго серума. Бордэ ¹⁾ слѣдующимъ образомъ резюмируетъ свою теорію иммунизета, вызваннаго специфическими серумами: „пассивный иммунизетъ, по крайней мѣрѣ отчасти, обязанъ химическому вліянію на вибрионы двухъ предшествовавшихъ веществъ: одно изъ нихъ находится въ животномъ организмѣ раньше всякаго впрыскиванія, а другое — въ томъ серумѣ, который впрыскиваютъ. Явленіе это—чисто химическое въ томъ смыслѣ, что можетъ совершаться безъ всякаго вмѣшательства жизненной реакціи, или какого бы то ни было новаго клѣточного выдѣленія: дѣйствительно, оно наблюдается въ жидкостяхъ, совершенно лишенныхъ клѣточныхъ элементовъ“ (стр. 217). Вслѣдствіе этихъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 193.

наблюдений думали, что организм остается совершенно безучастнымъ въ томъ случаѣ, когда онъ подверженъ дѣйствию предохранительныхъ или противозаразныхъ серумовъ, и что примѣръ холернаго вибриона можетъ служить родомъ схемы, приложимой вообще къ явленіямъ, относящимся къ категоріи пассивнаго иммунитета.

Точно такъ же какъ и при изученіи иммунитета, вызваннаго предохранительными прививками микробовъ или ихъ продуктовъ, такъ и въ „пассивномъ иммунитѣ“ видѣли одно непосредственное химическое дѣйствіе двухъ веществъ на микробовъ и старались распространить доказательство этого относительно цѣлаго ряда заразныхъ болѣзней.

Убѣдившись въ томъ, что кровяной серумъ у выздоравливающихъ отъ тифа, также и у животныхъ, вакцинированныхъ тифозной палочкой, обнаруживаетъ сильную предохранительную способность относительно морской свинки, Пфейфферъ и Колле¹⁾ захотѣли составить себѣ понятіе о механизмѣ этого иммунитета.

Они нашли, что въ брюшной полости морскихъ свинокъ, привитыхъ тифозной палочкой, одновременно съ предохранительной противъ нихъ сывороткой, микробы почти тотчасъ теряютъ свою подвижность. Нѣсколько позже они видоизмѣняютъ форму, становятся менѣе преломляющими свѣтъ и распадаются. Вслѣдствіе впрыскиванія большихъ дозъ специфическаго серума, палочки превращаются въ зерна, приблизительно какъ и при холерѣ. „Однако, — говорятъ вышеприведенные авторы — этотъ способъ разрушенія, т. е. зернистое перерожденіе впрыснутыхъ микробовъ, не происходитъ съ той поразительной правильностью, какъ при Пфейфферовскомъ явленіи относительно холерныхъ вибрионовъ“ (стр. 219). Въ то время какъ въ брюшной жидкости наблюдаются эти измѣненія, лейкоциты начинаютъ стекаться и поглощать палочки и ихъ обломки. Фагоцитозъ, слѣдовательно, принимаетъ несомнѣнное участіе въ разрушеніи бактерій.

Однако, такъ какъ большинство впрыснутыхъ бактерій погибаетъ въ жидкости эксудата, то никонмъ образомъ нельзя признать фагоцитозъ причиной предохранительной способности серума (стр. 220).

Изъ изложеннаго нами видно, что уже для тифознаго коккобацилла непосредственное вліяніе жидкостей проявляется значительно менѣе, чѣмъ въ примѣрѣ холернаго вибриона. Но даже

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXI, стр. 203.

относительно послѣдняго приходится сдѣлать много ограниченій. Къ невосприимчивости противъ этого микроба, вызванной серумомъ иммунизированныхъ животныхъ, приложимы тѣ же правила, какъ и къ невосприимчивости, обязанной предохранительнымъ прививкамъ вибрионами или ихъ продуктами.

Если бы мы хотѣли подробно разобрать этотъ вопросъ, то намъ пришлось бы почти дословно повторить все сказанное въ предъидущихъ главахъ.

Ограничимся напоминаніемъ того, что такое почти полное и быстрое превращеніе, какъ наблюдаемое внѣ организма относительно вибрионовъ, поставленныхъ въ соприкосновеніе со свѣжимъ специфическимъ серумомъ, или же со смѣсью этого серума, нагрѣтаго до 55° 60° и новаго, не нагрѣтаго серума,—наблюдается внутри организма, только въ случаяхъ фаголиза. Пфейфферъ открылъ явленіе, носящее его имя, въ брюшной полости и въ ней всего лучше можно наблюдать его во время фаголиза бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ.

Вибрионы, смѣшанные съ маленькими дозами специфическаго серума, который, хотя и можетъ самъ по себѣ остановить и агглютинировать ихъ, но совершенно неспособенъ вызвать зернистое перерожденіе, — тотчасъ подвергаются послѣднему, если ихъ впрыснуть въ брюшную полость новыхъ морскихъ свинокъ.

Въ этомъ случаѣ вибрионы, пропитанные фиксаторомъ специфическаго серума, подвергаются вліянію микроцитаза перитонеальной жидкости, высвободившагося изъ поврежденныхъ фагоцитовъ. Сдѣланное наканунѣ впрыскиваніе бульона или физиологической воды въ брюшную полость новыхъ морскихъ свинокъ мѣшаетъ развитію Пфейфферовскаго явленія, несмотря на предохранительный серумъ, точно также какъ и у вакцинированныхъ свинокъ. Въ обоихъ случаяхъ вибрионы не превращаются въ зерна подъ вліяніемъ жидкой части брюшнаго эксудата, но въ большомъ количествѣ и съ необыкновенной быстротой поглощаются фагоцитами. Гарнье ¹⁾ воспроизвелъ этотъ опытъ относительно тифознаго коккобацилла.

Сначала онъ впрыскивалъ въ брюшную полость молодыхъ морскихъ свинокъ нѣсколько кубическихъ сантиметровъ физиологическаго раствора поваренной соли, свѣжаго бульона или нѣкоторыхъ другихъ жидкостей. На другой день онъ впрыскивалъ въ то же мѣсто тифозныхъ коккобациллъ, смѣшанныхъ съ серумомъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 773.

осла, давно предохраняемаго противъ этого микроба. Черезъ нѣсколько минутъ (отъ 2 до 4-хъ) послѣ этого послѣдняго впрыскиванія, лейкоциты, фаголизъ которыхъ былъ устраненъ подготовленіемъ, сдѣланнымъ наканунѣ, оказываются переполненными коккобациллами. Нѣкоторые изъ нихъ, какъ тѣ, которые оставались еще свободными въ перитонеальной жидкости, сохраняли свою нормальную форму, въ то время какъ очень большое число этихъ микробовъ, поглощенныхъ микрофагами, были уже превращены въ зерна. Этотъ опытъ еще разъ подтверждаетъ то положеніе, что вещество, вызывающее зернистое перерожденіе коккобациллъ или вибрионовъ, есть микроцитазъ. При нормальномъ состояніи фагоцитовъ онъ находится внутри микрофаговъ, но, во время фаголиза, онъ отчасти выдѣляется въ окружающую жидкость. Въ контрольныхъ опытахъ Гарнѣ, сдѣланныхъ съ новыми неподготовленными наканунѣ молодыми свинками, одновременное впрыскиваніе тифозныхъ коккобациллъ и специфическаго ослинаго серума вызывало тотъ родъ ослабленнаго или мало типичнаго Пфейфферовскаго явленія, который былъ описанъ въ статьѣ Пфейффера и Колле.

Вскорѣ вслѣдъ за открытіемъ Пфейфферовскаго явленія мнѣ ¹⁾ удалось доказать, что оно не происходитъ ни въ подкожной клѣтчаткѣ, ни въ отекахъ, вызванныхъ остановкой кровообращенія, ни въ передней камерѣ глаза животныхъ, когда во всѣ эти области впрыскиваютъ холерные вибрионы, смѣшанные со специфичнымъ противозаразнымъ серумомъ. При этихъ условіяхъ микробы сохраняютъ свою нормальную форму, остаются живыми и въ такомъ состояніи поглощены лейкоцитами, стекающимися къ зараженнымъ областямъ. Клѣтки эти, привлеченныя продуктами вибрионовъ, не претерпѣваютъ никакого фаголиза и безпрепятственно выполняютъ свою фагоцитарную функцію. Внутри ихъ находятъ вибрионы, сохранившіе удлиненную форму и такіе, которые превращены въ зерна. Эксудаты, содержащіе эти элементы, даютъ холерныя культуры на питательныхъ средахъ; это доказываетъ, что между вибрионами, поглощенными клѣтками — были и живые. Въ приведенныхъ примѣрахъ не наблюдается разрушенія микробовъ въ жидкостяхъ, слѣдовательно, здѣсь нѣтъ непосредственнаго дѣйствія бактерициднаго вещества. Заключенное внутри фагоцитовъ, оно можетъ дѣйствовать только посредствомъ послѣднихъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 453.

Мениль ¹⁾ сдѣлалъ аналогичные опыты съ вибриономъ Массая, отличающимся очень сильной ядовитостью, когда его впрыскиваютъ подъ кожу морскимъ свинкамъ. Однако, несмотря на такое свойство, микробъ этотъ, привитой вмѣстѣ съ предохранительнымъ серумомъ новымъ животнымъ, ведетъ себя такъ же, какъ и холерный вибрионъ въ строгомъ смыслѣ слова. Одновременно съ вибрионами Массая, Мениль вводилъ противозаразный специфическій серумъ въ подкожную клѣтчатку молодыхъ и взрослыхъ морскихъ свинокъ и молодыхъ кроликовъ. Во всѣхъ этихъ случаяхъ онъ наблюдалъ тѣ же явленія реакціи организма. Вибрионы вызывали образование отека на мѣстѣ прививки и оставались изолированными въ жидкости. Большинство этихъ микробовъ теряли подвижность, но нѣкоторые продолжали двигаться. Пфейфферовское явленіе никогда не воспроизводилось. Иногда наблюдалось извѣстное скучиваніе микробовъ, но его нельзя было сравнивать съ сильной агглютинаціей, наблюдаемой въ специфическомъ серумѣ *in vitro*. Вибрионы сохраняли способность размножаться, и Мениль могъ наблюдать всѣ фазы ихъ дѣленія. Черезъ нѣсколько часовъ (6—8) послѣ впрыскиванія лейкоциты начинали стекаться къ мѣсту прививки и тотчасъ принимались поглощать вибрионовъ. Фагоцитозъ этотъ все болѣе и болѣе учащался и приводилъ къ полному поглощенію микробовъ. При перенесеніи въ термостатъ капель эксудата, заключающихъ вибрионы исключительно внутри фагоцитовъ, развивались обильныя культуры. Лейкоциты погибали внѣ организма, въ то время какъ вибрионы жили и хорошо развивались при этихъ условіяхъ. Объемъ нѣкоторыхъ лейкоцитовъ утратился и содержимое ихъ состояло исключительно изъ тѣсно скученныхъ вибрионовъ. Подкожный эксудатъ, взятый даже черезъ восемь дней послѣ впрыскиванія микробовъ, и посѣянный на питательныхъ средахъ, давалъ еще колоніи вибрионовъ.

Итакъ, непосредственное дѣйствіе предохранительнаго серума на вибрионовъ было совершенно ничтожно. Оно вызывало остановку подвижности и очень слабое скучиваніе, но не было въ состояніи превратить вибрионы въ зерна и разрушить ихъ. Следовательно, даже въ группѣ вибрионовъ, роль Пфейфферовскаго явленія очень ограничена. Разрушеніе вибрионовъ производится постоянно и окончательно подѣ влияніемъ специфическихъ серумовъ не въ силу непосредственнаго дѣйствія обонхъ противо-бактеріальныхъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1897. т. XI, стр. 371.

веществъ, но именно посредствомъ фагоцитовъ. Прежде чѣмъ фиксаторъ, введенный съ предохранительнымъ серумомъ, можетъ вызвать извѣстный результатъ, — чувствительность лейкоцитовъ должна быть возбуждена, они должны прійти къ мѣсту прививки, захватить микробовъ и окружить ихъ цитаазомъ. Только вслѣдъ за этими чисто жизненными проявленіями наступаетъ химическая или физико-химическая реакція веществъ, принимающихъ участіе въ разрушеніи вибрионовъ.

Легко понять, что, если при этихъ условіяхъ жизнедѣятельность фагоцитовъ будетъ замедлена или понижена, то впрыскиваніе предохранительнаго серума не будетъ въ состояніи устранить смерть животнаго. Кантакузенъ ¹⁾, показавшій аналогичное явленіе относительно морскихъ свинокъ, привитыхъ противъ холернаго вибриона и его продуктовъ, выполнилъ многочисленныя опыты относительно дѣйствія опиума на новыхъ морскихъ свинокъ, привитыхъ одновременно вибрионами и специфическимъ серумомъ. Прежде, чѣмъ впрыснуть эту смѣсь, Кантакузенъ наркотизировалъ своихъ животныхъ растворомъ опиума. Значительное большинство такихъ морскихъ свинокъ ($\frac{4}{5}$) погибало черезъ одинъ или нѣсколько дней. Зернистое перерожденіе вибрионовъ наступало въ брюшной полости подъ вліяніемъ серума, но приходъ лейкоцитовъ замедлялся вслѣдствіе наркотическаго дѣйствія опиума.

Прійдя въ брюшную полость, они могли еще поглощать зерна, но положительно отказывались захватывать цѣлыхъ вибрионовъ, всегда достаточно многочисленныхъ въ эксудатахъ. Несмотря на появленіе множества лейкоцитовъ, клѣтки эти были еще слишкомъ слабы, чтобы представить достаточное сопротивленіе вибрионамъ. Послѣдніе размножались до самой смерти животнаго. Въ это время эксудатъ заключалъ множество очень подвижныхъ вибрионовъ. Иногда борьба затягивается. Ослабленные лейкоциты позволяютъ вибрионамъ развиваться, но, послѣ болѣе или менѣе продолжительнаго времени, они оправляются и начинаютъ энергично поглощать микробовъ. Вслѣдствіе этого наступаетъ полный фагоцитозъ, но морская свинка, пораженная ядовитыми продуктами вибриона, погибаетъ, несмотря на отсутствіе свободныхъ вибрионовъ въ своемъ тѣлѣ.

Разборъ явленій, наступающихъ въ организмѣ, привитомъ противовибрионнымъ серумомъ, показываетъ, что, несмотря на

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur. 1898, т. XII, стр. 290.

нѣкоторое непосредственное дѣйствіе веществъ, заключенныхъ въ этой жидкости, остается еще цѣлая сумма процессовъ, въ которыхъ главная роль выполняется носителями цитаза, т. е. фагоцитами. И однако, холерный и подобные ему вибрионы—являются еще самыми чувствительными микробами къ бактерицидному дѣйствію жидкостей. Поэтому понятно, что болѣе устойчивые микробы еще менѣе подвержены непосредственному вліянію специфическихъ серумовъ. Мы видѣли это на примѣрѣ тифознаго коккобацилла, представляющаго только ослабленное Пфейфферовское явленіе въ фаголизированной брюшной жидкости. Другіе представители группы бациллъ еще менѣе подвержены непосредственному дѣйствію серумовъ. Такъ, въ своихъ изслѣдованіяхъ относительно палочки синяго гноя, Георгіевскій¹⁾ нашелъ, что новыя морскія свинки, которымъ подъ кожу впрыснутъ специфическій противозаразный серумъ и которымъ въ брюшную полость привить этотъ микробъ, представляютъ тѣ же явленія, какъ приведенныя нами въ 8-ой главѣ, относительно вакцинированныхъ животныхъ. Ему никогда не удавалось наблюдать ни растворенія бактерій въ жидкостяхъ организма, ни ихъ полного превращенія въ зерна внѣ фагоцитовъ. Соппротивленіе представляемое организмомъ всегда было въ прямомъ соотношеніи съ быстротой появленія и со степенью фагоцитарной реакціи.

Чтобы установить значеніе cadaго изъ факторовъ, дѣйствующихъ въ предохраненіи животныхъ, подверженныхъ вліянію специфическихъ серумовъ, Георгіевскій повторилъ опыты Кантакузена относительно вліянія наркотизаціи тинктурой опиума. Этотъ алкалоидъ замедляетъ выходеніе кровяныхъ шариковъ изъ сосудовъ, оставляя въ то же время за лейкоцитами ихъ осязательную чувствительность и подвижность. Наоборотъ, гуморальныя свойства вовсе не затронуты наркотомъ. Тѣмъ не менѣе, несмотря на то, что у морскихъ свинокъ, наркотизированныхъ и привитыхъ противозаразнымъ серумомъ, непосредственное дѣйствіе не было устранено, животныя постоянно умирали, вслѣдствіе того, что замедленная и неполная фагоцитарная реакція была недостаточна, чтобы во время разрушить всѣхъ бациллъ.

Мениль²⁾ изучилъ дѣйствіе специфическаго серума противъ свиной краснухи на новыхъ животныхъ, которымъ онъ прививалъ этотъ серумъ нѣкоторое время до впрыскиванія соотвѣтствующ-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 312.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 492.

щаго микроба. Сыворотка эта имѣетъ какъ нельзя болѣе очевидное предохранительное дѣйствіе для мышей, животнаго вида наиболѣе чувствительнаго къ патогенному вліянію этого микроба. У подготовленныхъ такимъ образомъ мышей наступаетъ очень полный и быстрый фагоцитозъ. До поглощенія фагоцитами микробы не обнаруживаютъ никакого видимаго измѣненія; они окрашиваются, какъ и всегда, равномерно и рѣзко по Граммовскому методу и никогда не разбухаютъ. Они вовсе не агглютинируются въ тѣлѣ мышей, въ чемъ можно убѣдиться на висячихъ капляхъ эксудата.

Явленіе, всего болѣе поражающее наблюдателя, это — очень рѣзко выраженный фагоцитозъ, обязанный главнымъ образомъ дѣятельности микробовъ.

Черезъ нѣсколько часовъ послѣ впрыскиванія клѣтки эти набиты бациллами, большинство которыхъ болѣе не окрашивается нормальнымъ образомъ. Эти микробы не претерпѣваютъ зернистаго перерожденія, но подвергаются внутриклѣточному пищеваренію, заканчивающемуся черезъ нѣсколько дней. Разрушеніе это быстрѣе и полнѣе внутри микробовъ и медленнѣе въ макрофагахъ. Капли эксудата мышей, взятые въ то время когда поглощеніе микробовъ уже совершилось, вызываютъ у новыхъ мышей смертельную септицемію. Фактъ этотъ доказываетъ, что въ то время, какъ они были захвачены фагоцитами, бациллы были вполне вирулентными. Заканчивая изложеніе своихъ опытовъ, Мениль заключаетъ, что „дѣйствіе серума сводится къ возбужденію лейкоцитовъ, особенно многоядерныхъ: они быстрѣе поглощаютъ и перевариваютъ. Серумъ, слѣдовательно, есть возбудитель тѣхъ клѣтокъ, назначеніе которыхъ защищать организмъ“ (ст. 496).

Безполезно описывать явленія, наблюдаемая у мышей, привитыхъ подъ кожу и подверженныхъ дѣйствію предохранительной сыворотки, такъ какъ даже въ ихъ брюшной полости не наблюдается ни Пфейфферовскаго явленія, ни какого бы то ни было внѣклѣточного разрушенія бациллъ. Какъ было доказано Борде и Женгу ¹⁾, микробы эти, подверженные дѣйствію специфическаго серума, дѣйствительно, поглощаютъ фиксатора. Это должно несомнѣнно благоприятно вліять на дѣйствіе цитазовъ внутри фагоцитовъ. Но одного этого недостаточно для объясненія предохранительной, противозаразной способности серума.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 289.

Такое заключеніе вытекаетъ изъ опытовъ, любезно выполненныхъ Женгу по моей просьбѣ. Онъ привилъ мышамъ бациллъ свиной краснухи, смѣшанныхъ со специфическимъ серумомъ, нагрѣтымъ до 55° и добавленнымъ серумомъ нормальной морской свинки. Такимъ образомъ подготовленные мыши выдерживали зараженіе въ то время, какъ ихъ свидѣтели умирали черезъ нѣсколько дней. Удостоверившись этимъ путемъ въ предохранительномъ дѣйствіи серума, Женгу приготавливалъ тѣ же смѣси бациллъ свиной краснухи съ двумя серумами; но, вмѣсто того, чтобы впрыскивать ихъ цѣликомъ, онъ освобождалъ бациллъ отъ серумовъ послѣ продолжительнаго соприкосновенія съ ними и прививалъ этихъ микробовъ мышамъ.

Бациллы были пропитаны фиксаторомъ, но, несмотря на это, они убивали мышей почти такъ же быстро, какъ и ихъ свидѣтелей. Слѣдовательно, предохранительное дѣйствіе специфическаго серума зависитъ вовсе не отъ фиксатора, которымъ пропитаны микробы. Серумъ этотъ долженъ заключать еще и другое вещество, именно то, которое возбуждаетъ фагоциты.

Разборъ такъ называемаго пассивнаго иммунитета, т. е., невосприимчивости, вызванной у новыхъ животныхъ впрыскиваніемъ противозаразнаго, специфическаго серума, показываетъ намъ, что даже тогда, когда непосредственное дѣйствіе гуморальныхъ веществъ очень ограничено, предохранительное вліяніе тѣмъ не менѣе обнаруживается, благодаря возбуждающему дѣйствію, вызывающему разрушеніе микробовъ, посредствомъ фагоцитарной реакціи. Результатъ, къ которому мы пришли, подтверждается разсмотрѣніемъ явленій, наблюдаемыхъ у животныхъ, подверженныхъ дѣйствію противосибиреязвенной сыворотки. Маршу¹⁾ первый познакомилъ насъ въ точности съ дѣйствіемъ на организмъ кролика серума животныхъ, привитыхъ бактеридіями. Наблюдатель этотъ видѣлъ, что въ брюшной полости кроликовъ, привитыхъ накануне противосибиреязвенной сывороткой, впрыснутыя бактеридіи становятся почти тотчасъ добычей фагоцитовъ.

Уже двѣ минуты послѣ введенія бациллъ въ брюшную полость, громадное большинство ихъ поглощено лейкоцитами; а черезъ 10 минутъ уже и вовсе нѣтъ свободныхъ бактеридій.

Не только поглощеніе, но и разрушеніе этихъ микробовъ происходитъ съ очень большою быстротою и уже черезъ нѣсколько часовъ послѣ впрыскиванія посѣянный на питательныя

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 800.

среды брюшной эксудатъ остается стерильнымъ. Фагоцитарная реакція требуетъ больше времени въ подкожной клѣтчаткѣ, чѣмъ въ брюшной полости, но тѣмъ не менѣе она производится очень быстро. Такъ, большинство бактеридій, впрыснутыхъ подъ кожу уха кролику, предохраненному специфическимъ серумомъ, большей частью поглощены уже черезъ $\frac{1}{2}$ часа. Черезъ часъ — фагоцитозъ вообще уже полный.

Въ опытахъ Маршу значеніе роли фагоцитовъ еще болѣе выступало, когда онъ какимъ бы то ни было способомъ мѣшалъ имъ функціонировать. Привитые накануне противосибиреязвеннымъ серумомъ кролики, которымъ черезъ 24 часа послѣ этого были впрыснуты бактеридіи подъ кожу уха, окончательно выдерживали зараженіе при явленіяхъ того обильнаго фагоцитоза, о которомъ мы только что упоминали. Однако у другихъ кроликовъ, такимъ же образомъ подготовленныхъ серумомъ, но привитыхъ на другой день въ область кровонзліянія, вызваннаго легкими ударами по уху — нѣкоторыя бактеридіи избѣгали фагоцитовъ и вызывали сильный отекъ; они умирали черезъ нѣсколько дней отъ сибирской язвы. При вскрытіи этихъ животныхъ оказывалось, что бактеридіи, хотя и не многочисленны, но встрѣчаются во всѣхъ органахъ. Тотъ же фактъ вытекаетъ изъ другого опыта, въ которомъ Маршу впрыскивалъ сибиреязвенную кровь, которая створаживалась подъ кожей кроликовъ, подготовленныхъ специфическимъ серумомъ. Какъ мы знаемъ изъ изложеннаго въ четвертой главѣ, кровяной сгустокъ притягиваетъ однихъ макрофаговъ. Микрофаги стекаются поздно и въ небольшомъ числѣ. А такъ какъ именно эти фагоциты главнымъ образомъ разрушаютъ бактеридіи, то отсутствіе ихъ позволяло бактеридіямъ размножаться и вызывать смертельную сибирскую язву. Кролики же, подготовленные тѣмъ же серумомъ, но которымъ впрыскивали сибиреязвенную кровь, разбавленную бульономъ (что мѣшаетъ образованію сгустка)—отлично выдерживали зараженіе, благодаря безпрепятственной фагоцитарной реакціи.

Склаво ¹⁾, сдѣлавшій многочисленныя изслѣдованія относительно дѣйствія противосибиреязвеннаго серума, также думаетъ, что послѣдній не имѣетъ непосредственнаго вліянія на бактеридіи, а дѣйствуетъ черезъ посредство организма. Онъ предполагаетъ, что серумъ возбуждаетъ дѣятельность фагоцитовъ и усиливаетъ бактерицидное вліяніе жидкостей. Но такъ какъ въ

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1899, т. XXVI, стр. 428.

составъ этого бактерициднаго свойства входитъ и цитазъ, въ качествѣ вещества, разрушающаго микробовъ и, такъ какъ цитазъ этотъ заключенъ внутри фагоцитовъ, то легко понять, какую преобладающую роль играютъ эти клѣтки.

Зобернгеймъ ¹⁾ также много занимался вопросомъ, интересующимъ насъ въ настоящее время. Въ результатѣ своихъ изслѣдованій онъ пришелъ къ тому выводу, что противо-сибиреязвенный серумъ „никоимъ образомъ не можетъ вліять на вирусъ непосредственнымъ дѣйствіемъ специфическихъ предохранительныхъ веществъ“. Для того, чтобы серумъ былъ дѣйствителенъ, необходимо активное вмѣшательство организма; иначе непонятно почему серумъ, употребленный въ той же дозѣ и противъ такого же количества бактеридій, предохраняетъ одинъ видъ животныхъ (кролика) и допускаетъ смерть другого вида (морской свинки, мыши). Дѣйствительно, когда Зобернгеймъ пытался примѣнить открытіе зернистаго перерожденія холерныхъ вибрионовъ къ сибирской язвѣ, то онъ получилъ одни отрицательные результаты. Онъ не наблюдалъ ничего, подобнаго Пфейфферовскому явленію и вообще бактеридіи не претерпѣвали никакого видимаго измѣненія. Зобернгеймъ кромѣ того утверждаетъ, что описанный Маршу быстрый фагоцитозъ подѣ влияніемъ серума обнаруживается „повидимому не при всякихъ условіяхъ“ (стр. 117).

Однако, такъ какъ его изслѣдованія на этотъ счетъ производились на морскихъ свинкахъ, которыя, несмотря на прививку специфическаго серума, въ концѣ концовъ все-же умирали отъ сибирской язвы, то понятно, что результаты его не сравнимы съ полученными Маршу. Я былъ свидѣтелемъ работы послѣдняго и могъ убѣдиться въ достовѣрности фактовъ, приведенныхъ въ его статьѣ.

Большинство примѣровъ, изученныхъ нами, вполне оправдываютъ гипотезу возбуждающаго дѣйствія предохранительныхъ серумовъ; это предположеніе было высказано нами по поводу нашихъ изслѣдованій невосприимчивости кроликовъ къ коккобацилле изъ Жентильи ²⁾. Въ этомъ первомъ случаѣ противозаразной невосприимчивости, обязанной серуму, выработанному иммунизированнымъ животнымъ, мы не могли наблюдать сколько нибудь явно выраженнаго бактерициднаго дѣйствія, ни агглютинативнаго или ослабляющаго дѣйствія жидкостей. Такъ какъ, съ

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1899, т. XXXI, стр. 110.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 308.

другой стороны, серумъ этотъ оказался лишеннымъ всякаго анти-токсическаго вліянія, то было естественно изслѣдовать его дѣйствіе, найденное ничтожнымъ для микроба или отсутствующимъ относительно организма того животнаго, котораго хотѣли предохранить имъ. Сравнительное изслѣдованіе хода явленій подъ кожею уха кроликовъ, изъ которыхъ одни были привиты въ вены специфическимъ серумомъ, въ то время какъ другіе служили имъ свидѣтелями, — тотчасъ показало громадную разницу между обоими случаями. У свидѣтелей коккобациллы сейчасъ же стали размножаться, не встрѣчая никакого препятствія со стороны организма. Наоборотъ, въ эксудатѣ кроликовъ, привитыхъ серумомъ, появилось много лейкоцитовъ, которые стали поглощать микробовъ. Число послѣднихъ постепенно все болѣе и болѣе уменьшалось, въ то время какъ количество лейкоцитовъ все увеличивалось. Фагоцитозъ также все учащался. Борьба эта длилась болѣе 24 часовъ, послѣ чего гнойный эксудатъ, содержащій множество лейкоцитовъ, не заключалъ больше видимыхъ подъ микроскопомъ коккобациллъ — ни внѣ, ни внутри клѣтокъ. Не смотря на это, гной былъ еще способенъ вызвать смертельную септицемію у новыхъ кроликовъ; это вполне доказываетъ, что онъ заключалъ еще нѣкоторыхъ живыхъ и вирулентныхъ микробовъ. Коккобациллы еще долго находятся внутри фагоцитовъ; ихъ присутствіе можетъ быть обнаружено прививкой эксудата новымъ кроликамъ, причемъ онъ вызываетъ смертельное заболѣваніе. Но въ концѣ-концовъ микробы совершенно исчезаютъ. На основаніи вышеизложенныхъ фактовъ я позволилъ себѣ высказать въ концѣ своей статьи слѣдующій выводъ: „изъ суммы приведенныхъ фактовъ можно вывести, что предохраненіе кроликовъ, не вакцинированныхъ, но привитыхъ серумомъ, зависитъ отъ усиленной дѣятельности фагоцитарной защиты. Поэтому позволительно высказать предположеніе, что предохранительный серумъ, въ примѣрѣ „hogcholega“ кроликовъ, дѣйствуетъ стимулируя фагоциты, дѣлая ихъ менѣе чувствительными къ токсинамъ и возбуждая ихъ къ борьбѣ съ бактеріями“ (стр. 310).

Предположеніе это вполне оправдывается фактами, наблюдаемыми съ тѣхъ поръ различными учеными. Между другими микробами, противъ которыхъ удалось добиться быстрой иммунизациі серумомъ, надо упомянуть чумнаго коккобацилла чловѣка. Очень многочисленные опыты, выполненные на нѣсколькихъ животныхъ видахъ, показываютъ, что противочумной серумъ также очень значительно усиливаетъ фагоцитарную реакцію.

Въ группѣ кокковъ съ интересующей насъ точки зрѣнія особенно были изучены стрептококки. Какъ было уже сказано въ другой главѣ, удалось не только хорошо предохранить нѣсколько животныхъ видовъ противъ этого столь опаснаго микроба, но были получены дѣятельные серумы, способные вызвать вѣрный иммунитетъ. Особенно хорошо изучено предохранительное дѣйствіе Марморековскаго серума, приготовленнаго въ Пастеровскомъ институтѣ. Серумъ этотъ получается отъ лошадей, которымъ сдѣланы многочисленныя впрыскиванія стрептококковъ разныхъ видовъ и патогенныхъ для животныхъ и человѣка.

Дени ¹⁾ въ Лувенѣ со своими учениками приготовилъ нѣсколько другихъ противострептококковыхъ серумовъ, предохранительное дѣйствіе которыхъ онъ изучилъ на лабораторныхъ животныхъ.

Дени, въ сотрудничествѣ съ Леклè ²⁾ началъ съ вакцинированія кроликовъ противъ стрептококка и изучилъ механизмъ добытой невосприимчивости у этихъ животныхъ. Ихъ изслѣдованія были резюмированы въ 8-й главѣ. Дени и Леклè думали, что серумъ предохраненныхъ кроликовъ дѣйствуетъ двоякимъ образомъ: во-первыхъ, непосредственно мѣшая размноженію стрептококковъ, а во-вторыхъ, возбуждая дѣятельность лейкоцитовъ. Они примѣнили эти результаты къ случаямъ, когда невосприимчивость вызвана у новыхъ кроликовъ посредствомъ серума вакцинированныхъ; но ученые эти не представляютъ данныхъ, непосредственно относящихся къ этому роду невосприимчивости.

Нѣсколько позже, Дени ³⁾ напечаталъ, въ сотрудничествѣ съ Маршанъ, другую статью, въ которой онъ излагаетъ ихъ опыты относительно механизма невосприимчивости кроликовъ, вызванной впрыскиваніемъ кровяной сыворотки вакцинированныхъ лошадей.

Въ результатъ своихъ опытовъ они пришли къ тому заключенію, что „серумъ лошади, привитої противъ стрептококка, не обладаетъ въ строгомъ смыслѣ слова бактерицидной способностью къ этому микробу; онъ не дѣйствуетъ на него непосредственно, но содержитъ вещество, дѣлающее фагоцитарную способность лейкоцитовъ въ высшей степени дѣятельной. Даже въ присутствіи маленькихъ количествъ этого серума бѣлые кровяные шарикки быстро поглощаютъ стрептококковъ и могутъ остановить

¹⁾ Марморекъ. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, т. IX. стр. 506.

²⁾ *La Cellule*, 1895; *Bulletin de l'Acad. r. de Belgique*.

³⁾ *Bulletin de l'Acad. r. de Belgique*, 1896.

всякое развитіе въ теченіе всего того времени, что они сохраняютъ свои амебоидныя движенія“. „Дѣйствіе серума на лейкоциты въ борьбѣ со стрептококкомъ принадлежитъ исключительно лошади, предохраненной противъ этого микроба. Его не обнаруживаетъ ни серумъ обыкновенной лошади, ни вакцинированной противъ дифтерита (ст. 15).

Противъ опытовъ Дени и Маршанъ можно было бы сдѣлать то же возраженіе, что и было нами сдѣлано противъ соответствующихъ опытовъ Дени и Леклѣ. Въ обоихъ случаяхъ ученые эти слишкомъ опираются на явленія фагоцитоза или на отсутствіе ихъ—въ препаратахъ внѣ организма.

Между тѣмъ при этихъ условіяхъ фагоцитозъ слишкомъ аномаленъ для того, чтобы можно было черпать на основаніи его точныя указанія.

Лингелсгеймъ ¹⁾ противопоставилъ Дени и Маршанъ тотъ фактъ, что въ его опытахъ серумъ лошади, иммунизированной противъ стрептококка, оказался слегка бактерициднымъ. Послѣ продолжительнаго соприкосновенія (6—12 часовъ) со специфическимъ серумомъ, стрептококки, перенесенные въ кровь кролика, представляли задержку развитія сравнительно со стрептококками, подверженными вліянію лошадиного антидифтеритнаго и антитетаническаго серума. Но самъ Лингелсгеймъ указываетъ на то, что бактерицидное дѣйствіе противострептококковаго серума было слабо, скоропреходяще и вызывало въ организмѣ вмѣшательство клѣточной реакціи.

Противъ изслѣдованій Бордэ ²⁾, выполненныхъ въ нашей лабораторіи, нельзя сдѣлать тѣхъ возраженій, которыя мы были въ правѣ выразить относительно опытовъ Дени и Маршанъ. Бордэ внимательно наблюдалъ развитіе явленій невосприимчивости въ организмѣ, подверженномъ вліянію лошадиного противострептококковаго серума. Онъ началъ съ изслѣдованія свойствъ этого серума и присоединился къ мнѣнію Дени и Маршанъ касательно отсутствія сколько-нибудь выраженной въ немъ бактерицидной способности. Стрептококки точно также хорошо растутъ въ этомъ серумѣ, какъ и въ кровяной сывороткѣ новой лошади. Только въ специфическомъ серумѣ они образуютъ значительно болѣе длинныя цѣпочки, чѣмъ въ новомъ. Но разница

¹⁾ Въ Берниговскихъ Beiträge zur experimentellen Therapie. 1900, т. I, стр. 40.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 177.

эта замѣчается въ культурѣ только въ первыя минуты. Агглютинативная способность противострептококковаго серума выражена въ слабой степени. Впрыскиваніе большого количества этого серума новому кролику не вызываетъ бактерицидной способности въ кровяной сывороткѣ этого животнаго. „Серумъ, взятый 24 часа послѣ впрыскиванія, служить такой же хорошей средой для культуры, какъ и кровь до введенія въ нее серума. Въ обоихъ микроорганизмъ размножается быстро и обильно“ (стр. 195).

Итакъ, противострептококковый серумъ не представляетъ ничего сравнимаго съ тѣмъ, что такъ легко получить помощью противовибріоннаго серума: ничего въ немъ, даже въ слабой степени не напоминаетъ Пфейфферовскаго явленія. Мы въ другомъ мѣстѣ уже приводили результатъ Бордэ, по которому стрептококки, развившіеся въ специфическомъ серумѣ лошади, какъ оказалось, обладали нормальной, очень сильной вирулентностью.

Антистрептококковый серумъ, привитый кроликамъ наканунѣ прививки микробовъ въ брюшную полость, вѣрнымъ образомъ предохраняетъ новыхъ кроликовъ подъ условіемъ, чтобы микробы не были слишкомъ многочисленны, а количество серума слишкомъ мало. При этихъ условіяхъ клѣтки довольно быстро и, насколько возможно въ этомъ убѣдиться, поглощаютъ весь серумъ. Микробы такимъ образомъ не могутъ развиваться и животное остается здоровымъ, въ то время какъ его свидѣтель, не получившій серума, умираетъ черезъ короткое время.

Когда увеличиваютъ дозу стрептококковъ, то, несмотря на предохранительный серумъ, организмъ борется усиленнѣе и продолжительнѣе для того, чтобы избавиться отъ этихъ микробовъ. Хотя часть ихъ и становится добычей фагоцитовъ, но ихъ остается достаточно въ брюшной полости для того, чтобы сильно размножиться.

Когда количество стрептококковъ стало довольно значительнымъ, сразу наступаетъ явленіе, обозначенное Бордэ „фагоцитарнымъ кризисомъ“. Въ перитонеальномъ экссудатѣ, ставшемъ густымъ, въ видѣ однородно бѣлаго гноя, вдругъ происходитъ быстрѣйшій фагоцитозъ. Всѣ стрептококки, кишащіе внѣ клѣтокъ, поглощаются лейкоцитами. „Основное условіе выздоровленія всегда заключается въ полномъ поглощеніи“ (ст. 203). Если послѣднее совершается не вполне, то кроликъ можетъ погибнуть, хотя и значительно позже свидѣтеля.

Перипетии въ борьбѣ между организмомъ, подверженнымъ вліянію предохранительнаго серума и стрептококкомъ, напоми-

нають описанное нами въ опытахъ Салимбени надъ предохраненными лошадьми. У кролика, у котораго фагоцитозъ не могъ наступить сразу, вслѣдствіе слишкомъ большого количества микробовъ, сначала наблюдается стадія свободного развитія стрептококковъ, послѣ чего фагоциты начинаютъ выполнять свою антибактеріальную функцію. Въ этомъ случаѣ дѣйствуютъ главнымъ образомъ макрофаги, въ то время какъ микрофаги, хотя и присутствуютъ въ довольно большомъ количествѣ, но оказываются совершенно недѣятельными. Но эта первая стадія фагоцитарной реакціи недостаточна. За ней слѣдуетъ періодъ, въ которомъ стрептококкъ повидимому беретъ верхъ. Много маленькихъ цѣпочекъ, избѣжавшихъ фагоцитовъ, размножаются и производятъ цѣлое новое поколѣніе микробовъ. Если не происходитъ новой вспышки фагоцитоза, то животное умираетъ отъ инфекціи. Но когда предохранительный серумъ былъ достаточно силенъ, то появляется новая армія лейкоцитовъ, которые берутъ верхъ. Фагоцитозъ становится полнымъ и не только макрофаги, но и микрофаги пожирають большое количество стрептококковъ.

Бордэ, хорошо знакомый, благодаря своимъ прежнимъ изслѣдованіямъ, съ непосредственнымъ дѣйствіемъ предохранительнаго серума на вибрионовъ, не нашель ничего подобнаго въ борьбѣ организма, привитаго противъ стрептококка антистрептококковымъ серумомъ. Единственное, что онъ могъ подмѣтить, это, что стрептококки, начинающіе вновь размножаться въ экссудатѣ бывають меньшихъ размѣровъ, чѣмъ нормальные. Сообразно съ послѣдними данными, добытыми наукой, приходится допустить, что микробъ этотъ долженъ проникнуться фиксирующимъ веществомъ специфическаго серума. Но мы уже знаемъ, что фиксація эта неспособна лишить микробовъ ихъ вирулентности. Слѣдовательно, въ борьбѣ организма со стрептококкомъ, во всякомъ случаѣ большая доля дѣятельности выпадаетъ на фагоцитовъ, возбужденныхъ предохранительнымъ серумомъ.

Разсмотрѣвъ цѣлый рядъ случаевъ невосприимчивости противъ бактерій, вызванной специфическими серумами, мы уже можемъ составить себѣ понятіе о механизмѣ этого рода иммунитета. Но, прежде чѣмъ прийти къ обобщенію, слѣдуетъ бросить взглядъ на одинъ примѣръ этого такъ называемаго пассивнаго иммунитета противъ микроба, принадлежащаго къ животному царству. Такіе примѣры не многочисленны, такъ какъ въ большинствѣ случаевъ пріобрѣтенной невосприимчивости противъ паразитовъ изъ типа простѣйшихъ — серумъ недѣйствителенъ и неспособенъ

сообщить иммунитета новымъ особямъ. Только противъ одной трипанозомы крысъ удалось Г-жѣ Рабиновичъ и Кемпнеру ¹⁾ предохранить кровяной сывороткой вакцинированныхъ бѣлыхъ крысъ. Механизмъ этого иммунитета былъ изученъ Лавераномъ и Менилемъ ²⁾. Онъ оказался совершенно подобнымъ тому, который былъ описанъ нами въ 8-ой главѣ относительно невосприимчивости бѣлыхъ крысъ, вызванной прививкой живыхъ трипанозомъ. Специфическій серумъ, помимо слабой агглютинаціи, не дѣйствуетъ на этихъ инфузорій. Трипанозомы, поставленныя съ нимъ въ соприкосновеніе, вполне сохраняютъ свою жизнѣнность и подвижность. Вотъ почему г-жа Рабиновичъ и Кемпнеръ высказали предположеніе, что предохранительное дѣйствіе серума должно зависѣть отъ его антитоксической способности. Но такъ какъ при инфекціи крысъ трипанозомами токсическая сторона весьма слаба, если совсѣмъ не отсутствуетъ, то очень трудно присоединиться къ этой точкѣ зрѣнія. Гораздо правдоподобнѣе, что въ этомъ случаѣ, какъ и во многихъ другихъ, серумъ дѣйствуетъ возбужденіемъ фагоцитарной реакціи. Лаверанъ и Мениль убѣдились съ какой быстротой идетъ поглощеніе живыхъ трипанозомъ фагоцитами.

Бросивъ бѣглый взглядъ на сумму фактовъ, относящихся къ невосприимчивости, вызванной противозаразными или предохранительными серумами, легко убѣдиться, что ихъ можно подраздѣлить на двѣ главныя категоріи; съ одной стороны, наблюдается непосредственное дѣйствіе этихъ серумовъ на микробовъ, микробоцидное дѣйствіе въ строгомъ смыслѣ, или агглютинативное или же фиксирующее вліяніе. Съ другой стороны, происходитъ возбужденіе фагоцитарной защиты, приводящей къ окончательному разрушенію микробовъ. Этотъ послѣдній факторъ общераспространенъ; даже въ томъ случаѣ, когда непосредственное вліяніе всего рѣзче (въ случаѣ вибрионовъ въ брюшной полости при фаголизѣ), его значеніе очень велико.

Микробы, которые могутъ быть серьезно повреждены прямымъ дѣйствіемъ специфическаго серума, очень немногочисленны. Большею частью дѣйствіе это весьма слабо и требуетъ для своего дополненія содѣйствія фагоцитовъ. Въ этомъ отношеніи микробы представляютъ цѣлую гамму, начинающуюся холернымъ вибриономъ, который чувствительнѣе всѣхъ другихъ къ дѣйствію жидко-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXX, стр. 251.

²⁾ Laveran. Titres et travaux scientifiques. Paris, 1901., стр. 37. Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, sept.

стей. Кончается эта гамма трипанозомой крысь; непосредственное дѣйствіе жидкостей не можетъ даже остановить подвижности этой жгутиковой инфузоріи. Само собой разумѣется, что во всѣхъ случаяхъ невоспримчивость, вызванная серумомъ, обязана окончательному разрушенію микробовъ, которое всегда сводится къ одному и тому же основному акту: перевариванію цитазами. Но явленіе это можетъ произойти очень быстро посредствомъ цитазовъ, заключенныхъ въ предохранительныхъ серумахъ или же высвободившихся изъ фагоцитовъ во время фаголиза. Однако, какъ это и бываетъ всего чаще, цитазное перевариваніе можетъ наступить только послѣ цѣлаго ряда явленій жизнедѣятельности защитительныхъ элементовъ организма. Такъ какъ факторъ этотъ играетъ столь существенную роль, то легко понять, что нельзя примѣнить названіе пассивнаго иммунитета къ невоспримчивости, вызванной специфическими серумами. Дѣйствіе цитазовъ, необходимое для наступленія окончательнаго результата въ этой невоспримчивости, слишкомъ зависитъ отъ дѣятельности клѣтокъ, заключающихъ бактерицидные ферменты. Вотъ почему, когда фагоциты встрѣчаютъ помѣху или задержку въ своемъ функционированіи, то организмъ погибаетъ въ борьбѣ, несмотря на присутствіе въ немъ болѣе, чѣмъ достаточнаго количества цитазовъ. Въ этомъ отношеніи очень вѣрна высказанная Вассерманномъ ¹⁾ мысль относительно прибавленія къ специфическимъ серумамъ новыхъ серумовъ, богатыхъ цитазами. Впрыскивая предохранительные серумы, бѣдные цитазами или въ которыхъ послѣдніе уничтожены нагрѣваніемъ или употребленіемъ антисептическихъ веществъ, или просто временемъ, можно не получить иммунизироващаго дѣйствія, именно вслѣдствіе недѣятельности фагоцитовъ, содержащихъ цитазы. Если бы одновременно впрыснуть новый серумъ, богатый совершенно готовыми цитазами, удалось бы, можетъ быть, достигнуть лучшаго результата. Мы можемъ привести здѣсь аналогичный примѣръ по поводу сибирской язвы крысь. Обладая большимъ количествомъ цитаза, очень дѣйствительнаго противъ бактерицина, организмъ крысы не умѣетъ воспользоваться имъ, такъ какъ фагоциты заключающіе цитазы не обнаруживаютъ достаточной дѣятельности. Но стоитъ впрыснуть крысѣ серумъ того же вида, содержащій извѣстное количество цитаза, высвободившагося во время образованія сгустка, чтобы предохранить животное отъ смертельной сибирской язвы.

¹⁾ Deutsche Medic. Wochenschrift, 1900, № 18, стр. 285.

Въ подтвержденіе своей мысли, по существу справедливой, Вассерманнъ выполнилъ опытъ, объясненіе котораго представляется затруднительнымъ. Онъ впрыскивалъ морскимъ свинкамъ предохранительный антитифозный серумъ въ дозѣ недостаточной для предохраненія ихъ отъ смертельной инфекции. Вводя одновременно извѣстное количество серума нормальнаго быка, который самъ по себѣ также неспособенъ устранить смертельный исходъ, Вассерманнъ добился нѣкоторой невосприимчивости животныхъ. По мнѣнію этого ученаго, послѣдняя обязана цитазу бычачьяго серума, который присоединяется къ фиксатору специфическаго серума. Соединеніе этихъ двухъ ферментовъ обуславливаетъ разрушеніе микробовъ. Безрѣдка¹⁾ основательно замѣтилъ, что кровяная сыворотка нормальнаго быка помимо цитазовъ содержитъ еще одно вещество, очень сильно агглютинирующее тифозный коккобациллъ, и другое, возбуждающее фагоцитарную дѣятельность. Такъ какъ эти два послѣднихъ вещества выдерживаютъ нагрѣваніе до 55°—60°, то Безрѣдка думаетъ, что съ нормальнымъ бычачьимъ серумомъ, освобожденнымъ отъ его цитазовъ помощью этихъ температуръ, можно получить тотъ-же результатъ, какъ съ тѣмъ же, не нагрѣтымъ серумомъ.

Въ другомъ рядѣ опытовъ, Вассерманнъ²⁾ самъ призналъ предохранительное дѣйствіе нормальнаго серума, нагрѣтаго до 60° и слѣдовательно вполне лишеннаго цитазовъ. Онъ прививалъ въ брюшную полость морскихъ свинокъ нѣсколько разъ смертельную дозу тифознаго коккобацилла, смѣшанную съ нагрѣтымъ серумомъ нормальнаго кролика. Морскія свинки отлично выдерживаютъ прививки. Разбирая механизмъ этой невосприимчивости, Безрѣдка (l. c. стр. 229) приписываетъ ее соединенному дѣйствію агглютинина и вещества, возбуждающаго фагоцитовъ. Примѣръ этотъ еще разъ показываетъ намъ, что возбуждающія вещества (стимулины), играющія такую важную роль въ невосприимчивости, вызванной серумами, находятся не только въ специфическихъ серумахъ, но и въ нормальныхъ сывороткахъ, нагрѣтыхъ до 55°—60°, или-же въ ненагрѣтыхъ вовсе.

Мы уже говорили о предохранительной способности нормальныхъ серумовъ человѣка и животныхъ по отношенію къ холерному вибриону. Теперь намъ остается нѣсколько глубже проникнуть въ механизмъ, посредствомъ котораго дѣйствуютъ эти

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV, стр. 224.

²⁾ Deutsche Medic. Wochenschrift 1901, № 1, стр. 4.

серумы. Задача эта легка благодаря существенному изслѣдованію Исаева ¹⁾, выполненному имъ въ лабораторіи Пфейффера. Подтвердивъ наблюденія нѣкоторыхъ другихъ изслѣдователей относительно того, что кровяная сыворотка здороваго или пораженнаго какой нибудь болѣзнью человѣка — способна предохранить морскую свинку противъ холернаго вибриона подъ тѣмъ условіемъ, чтобы быть привитой за 24 часа до микробовъ, Исаевъ изучилъ явленія, происходящія въ брюшной полости этихъ животныхъ. Помощью тоненькихъ стеклянныхъ трубочекъ, отъ времени до времени онъ бралъ немного брюшной жидкости и наблюдалъ ее или въ висячихъ капляхъ, или на окрашенныхъ препаратахъ. Черезъ нѣкоторое время послѣ впрыскиванія жидкость эта становилась все богаче и богаче лейкоцитами, захватывающими вибрионы и разрушающими ихъ внутри себя.

Чтобы получить такое предохранительное дѣйствіе, надо принять отъ 0,1 до 5 кубич. сант. человѣческой кровяной сыворотки. Такими дозами можно не только помѣшать зараженію морской свинки холернымъ вибриономъ, но также и помѣшать смертельной инфекціи, вызываемой другими вибрионами. Итакъ, предохранительное дѣйствіе нормальнаго человѣческаго серума имѣетъ общій, а не специфическій характеръ, какой наблюдается въ иммунитетѣ вызванномъ серумами вакцинированныхъ животныхъ или человѣка, перенесшаго холеру.

Функъ ²⁾ вскорѣ подтвердилъ этотъ результатъ на тифозномъ коккобациллѣ. Онъ наблюдалъ, что серумъ нормальной лошади, введенный въ брюшную полость морской свинки въ видѣ предохранительной прививки, въ дозѣ $\frac{1}{2}$ куб. сант., — предохраняетъ это животное отъ смертельнаго зараженія. Тотъ же результатъ былъ полученъ съ человѣческой кровяной сывороткой Пфейфферомъ и Колле, Шятемессомъ и Видалемъ. Пфейфферъ и Функъ настаиваютъ на неспецифическомъ характерѣ дѣйствія нормальныхъ предохранительныхъ серумовъ. Что же касается механизма этого дѣйствія, то Функъ слѣдующимъ образомъ резюмируетъ его: „специфическій серумъ приводитъ къ быстрому растворенію бациллъ; нормальный же серумъ имѣетъ гораздо болѣе ограниченное дѣйствіе. Если доза его очень велика и если животное выдерживаетъ зараженіе, то явленія внѣклѣточного разрушенія рѣдко наблюдаются и, повидимому, именно въ этомъ

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 287.

²⁾ La sérothérapie de la fièvre typhoïde. Bruxelles, 1896, стр. 69.

случаѣ особенно существенна роль фагоцитоза, т. е. внутриклеточнаго разрушенія бактерій“ (стр. 70).

Вассерманнъ убѣдился въ предохранительномъ дѣйствіи нормальнаго серума по отношенію къ экспериментальной болѣзни, вызванной стафилококкомъ. Дѣйствіе это, хотя и не вполнѣ общераспространенное, однако очень часто встрѣчается.

На основаніи сравнительныхъ изслѣдованій по этому поводу, Вассерманнъ ¹⁾ пришелъ къ тому выводу, что „серумъ чуждаго животнаго вида значительно увеличиваетъ сопротивляемость, между тѣмъ, какъ серумъ того же вида вызываетъ несравненно менѣе рѣзкое дѣйствіе“.

Такъ какъ въ этихъ нормальныхъ серумахъ рѣчь идетъ главнымъ образомъ о возбужденіи фагоцитовъ, то легко понять, что серумъ того-же организма или того же вида не въ состояніи вызвать такого энергичнаго дѣйствія, какъ серумъ чуждаго вида. Такъ какъ эти нормальные серумы, помимо способности возбуждать фагоцитозъ, часто еще обладаютъ свойствомъ агглютинировать и останавливать подвижность нѣкоторыхъ микробовъ, то можетъ представиться затруднительнымъ опредѣлить ихъ роль. Въ виду этого слѣдуетъ рассмотреть предохранительное дѣйствіе жидкостей, менѣе сложныхъ, чѣмъ кровяныя сыворотки.

Исаевъ показалъ въ уже приведенной нами работѣ, что не только нормальные серумы, но цѣлый рядъ жидкостей, какъ моча, бульонъ и другія также способны обнаруживать предохранительное дѣйствіе противъ зараженія микробами. Жидкости эти должны быть выпрыснуты приблизительно за 24 часа до прививки бактерій. Лучшій способъ заключается въ томъ, чтобы привить ихъ непосредственно въ брюшную полость; послѣ этого животное приобретаетъ невосприимчивость противъ несомнѣнно смертельныхъ дозъ холернаго вибриона. Функъ провѣрилъ тотъ же фактъ по отношенію къ зараженію тифознымъ коккобациллою, и Бордэ подтвердилъ его относительно стрептококка. Выпрыскиваніе пептонизированнаго бульона въ брюшную полость новыхъ морскихъ свинокъ наканунѣ прививки двойной смертельной дозы стрептококка, производитъ предохранительное дѣйствіе и предупреждаетъ животное отъ смерти. Бульонъ этотъ не оказываетъ ни бактерициднаго, ни ослабляющаго, ни агглютинативнаго дѣйствія. Онъ служитъ хорошей средой для развитія стрептококка и не обладаетъ никакой фиксирующей способностью. Онъ, слѣдовательно,

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 199

не имѣетъ непосредственнаго вліянія на жизнѣнность или вирулентность микроба, а между тѣмъ явно предохранителенъ.

По изслѣдованіямъ Исаева, употребленныя имъ предохранительныя вещества должны быть слѣдующимъ образомъ распределены по отношенію къ ихъ дѣйствію на холерный вибрионъ. Мы поставимъ ихъ въ нисходящемъ порядкѣ по степени ихъ дѣятельности. Изъ всѣхъ этихъ веществъ, самымъ дѣйствительнымъ является туберкулинъ; затѣмъ слѣдуютъ 2%-ные растворы нуклеина, нормальный человѣческій серумъ, бульонъ, моча; всего слабѣе дѣйствуетъ физиологическій растворъ поваренной соли. Всѣ жидкости мѣшаютъ вибрионной инфекціи, и предохраненіе ими длится въ теченіе всего нѣсколькихъ дней; оно дѣйствительно противъ различныхъ бактерій и не имѣетъ, слѣдовательно, никакого специфическаго характера.

Пфейфферъ такъ настаиваетъ на большой разницѣ между нормальными предохранительными серумами и вышеупомянутыми жидкостями, съ одной стороны, и противозаразными специфическими серумами, съ другой, что даже предлагаетъ обозначать первую категорію подъ именемъ ложнаго иммунитета (*pseudo-immunité*) или ложной сопротивляемости. Мнѣніе это несомнѣнно преувеличенное, такъ какъ очень трудно провести рѣзкую границу между обѣими группами явленій. Существуютъ нормальные серумы, 0,1 куб. сант. которыхъ уже достаточно для предохраненія животнаго; съ другой стороны, бываютъ специфическіе серумы, которые надо употреблять въ гораздо большей дозѣ для того, чтобы получить тотъ же результатъ.

Другія предохранительныя жидкости, не считая серума, обнаруживаютъ свое дѣйствіе только возбуждая усиленную фагоцитарную дѣятельность.

Вслѣдствіе ихъ прививки въ брюшную полость новыхъ морскихъ свинокъ, сначала наступаетъ временный фаголизъ, вскорѣ смѣняющійся очень значительнымъ притокомъ лейкоцитовъ.

Такое положеніе длится въ теченіе 24 часовъ и болѣе, и уступаетъ мѣсто нормальному. Какъ разъ въ періодъ наисильнѣйшаго лейкоцитоза въ брюшной жидкости, обнаруживается самая большая сопротивляемость животнаго къ заразнымъ микробамъ.

Вибрионы быстро поглощаются фагоцитами, не потерпѣвъ никакого предварительнаго вліянія жидкостей. Бордэ сдѣлалъ тоже наблюденіе относительно стрептококка, привитаго морскимъ свинкамъ послѣ предварительнаго впрыскиванія пептонизированнаго бульона.

Мы наблюдали то-же явленіе у морскихъ свинокъ и у бѣлыхъ крысъ, привитыхъ коккобациллою челоуѣческой чумы.

Привитыя наканунѣ свѣжеприготовленнымъ пентонизированнымъ бульономъ, животныя эти противопоставляютъ этому микробу гораздо болѣе рѣзкое сопротивленіе, чѣмъ свидѣтели.

Впрыскиваніе чумнаго коккобацилла вызываетъ сильный фагоцитозъ со стороны макрофаговъ. Клѣтки эти поглощаютъ множество микробовъ, которые всѣ переходятъ черезъ нѣкоторое время внутрь фагоцитовъ. Когда въ этотъ періодъ берутъ каплю брюшнаго эксудата, то въ немъ находятъ коккобациллъ исключительно внутри клѣтокъ (фиг. 43).

Стоитъ нѣкоторое время сохранить эту каплю внѣ организма при подходящей температурѣ, чтобы макрофаги погибли, а микробы развились внутри ихъ. Такимъ образомъ получаютъ обильныя культуры, переходящія извнутри макрофаговъ въ жидкость эксудата (фиг. 42, 44, 45). Когда животныя недостаточно предохранены, то то-же явленіе наблюдается въ брюшной полости живого животнаго. Макрофаги, набитые коккобациллами, лопаются, высвобождая микробовъ. Послѣдніе размножаются въ брюшной жидкости, а затѣмъ и во всемъ организмѣ, который вскорѣ погибаетъ.

Вассерманнъ допускаетъ, что „сопротивленіе, увеличенное искусственными мѣрами, есть не что иное, какъ дѣятельный и усиленный приливъ комплементовъ (цитазовъ) къ одному мѣсту организма съ цѣлью перевариванія“ (Z. f. Hyg. т. XXXVII, стр. 199).

Вассерманнъ не объясняетъ, какимъ образомъ происходитъ этотъ приливъ цитазовъ. Совершенно согласныя на этотъ счетъ изслѣдованія Исаева, Функа, Бордэ и мои собственныя не оставляютъ сомнѣнія въ томъ, что приливъ этотъ обязанъ не жидкимъ частямъ, но исключительно фагоцитамъ, носителямъ цитазовъ. Поэтому несомнѣнно, что въ невосприимчивости, вызванпой физиологическимъ растворомъ, бульономъ и нѣкоторыми другими жидкостями, дѣло сводится къ одному усиленію фагоцитарной реакціи.

Въ иммунитетѣ, вызванномъ нормальными или специфическими серумами, тотъ-же возбуждающій факторъ также играетъ самую существенную роль. Но рядомъ съ нимъ наблюдается, смотря по случаямъ, болѣе или менѣе сильное и частое вмѣшательство цитазовъ, внесенныхъ извнѣ серумами, приготовленными внѣ организма, или высвободившимися во время фаголиза, а также и дѣйствительно гуморальныхъ веществъ, какъ фиксаторы и агглютинины.

Между веществами неспецифическими, но способными вызвать болѣе или менѣе прочную невосприимчивость, надо упомянуть продукты другихъ микробовъ, отличныхъ отъ тѣхъ, противъ которыхъ хотятъ предохранить организмъ. Уже Пастеръ¹⁾ замѣтилъ, что, когда животному прививаютъ сибиреязвенную палочку, смѣшанную съ другими микробами, которые сами по себѣ безвредны, то сибирская язва не развивается и животные не заболѣваютъ. Позднѣе Эммерихъ²⁾ убѣдился въ томъ, что рожистый стрептококкъ играетъ противодѣйствующую роль относительно бактеридій. Ему удавалось предохранять и даже вылѣчивать кроликовъ, привитыхъ сибирской язвой, подвергая ихъ дѣйствию стрептококковъ.

Опыты эти послужили исходной точкой для нѣсколькихъ работъ о



Фиг. 42. Культура чумной бактерии, развившаяся внутри макрофага морской свинки.



Фиг. 43. Макрофагъ морской свинки, наполненный чумными бактеріями.



Фиг. 44. Макрофагъ морской свинки съ чумными бактеріями, которые начинаютъ выходить изъ протоплазмы.



Фиг. 45. Макрофагъ морской свинки, лопнувшій вслѣдствіе развитія внутри него чумныхъ бактерій.

предохраненіи животныхъ противъ сибирской язвы различными микробами, а также и ихъ продуктами. Павловскій³⁾, Ватсонъ - Чейнъ⁴⁾ и Бушаръ⁵⁾ установили, что слабо патогенныя

¹⁾ С. г. de l'Acad. des Sciences, 1877, т. LXXXV, стр. 107.

²⁾ Archiv für Hygiene, 1887, т. VI, стр. 442.

³⁾ Virchow's Archiv, 1887, т. CVIII, стр. 494.

⁴⁾ London medical Record, 1887.

⁵⁾ С. г. de l'Acad. des Sciences 1889, т. CVIII, стр. 713.

и даже сапрофитныя бактеріи какъ коккобациллъ *Prodigiosus*, бациллъ Фридлендера и живая палочка синяго гноя могли также помѣшать зараженію сибирской язвой. Фрейденрейхъ ¹⁾ констатировалъ, что живая палочка синяго гноя не только имѣла сама противодѣйствующее вліяніе, но что то-же дѣйствіе могло быть достигнуто и стерилизованными культурами этого микроба. Вудгедъ и Вудъ ²⁾ изучали предохранительное дѣйствіе этихъ продуктовъ у кроликовъ, привитыхъ вирулентной сибирской язвой. Животныя или окончательно выживали, или только значительно переживали свидѣтелей. Разбирая явленія, наблюдаемыя при этихъ условіяхъ, оба автора пришли къ тому заключенію, что дѣйствіе стерилизованныхъ культуръ палочки синяго гноя „не непосредственное, а какъ-бы противодѣйствующее дѣйствію ядовъ на ткани, или-же возбуждающее въ некоторыхъ тканяхъ и усиливающее функциональную дѣятельность“.

Чтобы болѣе опредѣленно выяснитъ это противодѣйствующее вліяніе, я предложилъ Благовѣщенскому ³⁾ подробно изслѣдовать явленія, происходящія въ организмѣ кроликовъ, привитыхъ палочкой сибирской язвы и подверженныхъ дѣйствію стерилизованныхъ культуръ палочки синяго гноя. Съ первыхъ же шаговъ изслѣдователь этотъ началъ на непосредственное дѣйствіе этихъ культуръ на жизненность бактеридій. Такъ, соприкосновеніе внѣ организма съ сибиреязвенной палочкой уже достаточно, чтобы стѣснить ея развитіе. При этихъ условіяхъ пришлось отказать отъ разслѣдованія роли клѣточныхъ элементовъ кролика во взаимномъ противодѣйствіи обоихъ бактерій.

Изъ работы фонъ-Дунгерна ⁴⁾, выполненной въ моей лабораторіи, вытекаетъ, что „сибиреязвенныя палочки нисколько не ослабѣваютъ подъ вліяніемъ инкапсулированныхъ Фридлендеровскихъ бациллъ или веществъ, заключенныхъ въ нихъ“.

Микробы эти нисколько не стѣсняютъ бактеридію ни внѣ, ни внутри организма. „Если, благодаря вліянію инкапсулированныхъ бактерій Фридлендера, сибиреязвенная инфекція не обобщается, то это зависитъ отъ того, что сибиреязвенныя палочки поглощены фагоцитами на мѣстѣ прививки и разрушены внутри клѣтокъ“ (стр. 183).

¹⁾ Annales de Micrographie, 1889, стр. 465.

²⁾ C. r. de l'Acad. des Sciences, 1889 т. CIX., стр. 985.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1890, т. IV, стр. 689.

⁴⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 177.

Въ этомъ вліяніи чуждыхъ микробовъ на тѣ, противъ которыхъ хотятъ предохранить организмъ, дѣло, слѣдовательно, заключается въ чемъ-то аналогичномъ съ тѣмъ, что получается при иммунизированіи нормальными серумами или различными другими жидкостями.

Въ обоихъ случаяхъ невосприимчивость быстро устанавливается, но она очень кратковременна и сводится къ возбужденію сопротивляемости фагоцитовъ. Можно также наблюдать вмѣшательство прямого дѣйствія, какъ въ примѣрѣ палочки сняго гноя; но оно не необходимо.

Когда фагоциты организма находятся въ возбужденномъ состояніи, то животное можетъ обойтись безъ этого прямого вліянія микробовъ и ограничиться собственными средствами для устраненія сибирской язвы.

Работая въ томъ же направленіи, относительно противодѣйствія между сибиреязвенной палочкой и нѣкоторыми другими микробами, Клейнъ ¹⁾ показалъ, что для устраненія зараженія морской свинки экспериментальнымъ холернымъ перитонитомъ, стоитъ накануне впрыснуть культуру вибрионовъ Финклера и Пріора или нѣкоторыхъ другихъ бактерій.

Эти опыты Клейна послужили исходной точкой для работы Псаева, приведшей къ открытію возбуждающаго дѣйствія различныхъ жидкостей, впрыснутыхъ въ брюшную полость морскихъ свинокъ.

При этой кратковременной невосприимчивости, вызываемой помощью продуктовъ, чуждыхъ тому микробу, противъ котораго хотятъ предохранить животное, самая постоянная, а слѣдовательно и самая существенная роль принадлежитъ фагоцитамъ.

Но только къ ней присоединяется болѣе или менѣе сильное вліяніе веществъ, находящихся въ серумахъ, какъ микроцитазы и фиксаторы, могущіе имѣть прямое дѣйствіе на патогенныхъ микробовъ.

Во всѣхъ до сихъ поръ извѣстныхъ и разобранныхъ случаяхъ—необходимо вмѣшательство живыхъ элементовъ организма, а потому эту категорію приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ нельзя признать дѣйствительно пассивной.

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 426.

Глава XI.

Естественная невосприимчивость противъ ТОКСИНОВЪ.

Примѣры естественной невосприимчивости противъ токсиновъ. — Невосприимчивость пауковъ и скорпионовъ къ тетаническому яду. — Невосприимчивость скорпіона къ собственному яду. — Противоядная способность крови скорпіона. — Невосприимчивость личинокъ *Oryctes* и сверчковъ къ тетаническому яду. — Невосприимчивость и чувствительность лягушекъ къ этому яду. — Естественный иммунитетъ рептилій къ тетаническому яду. — Противотетаническое свойство крови каймановъ. — Невосприимчивость змѣй къ змѣиному яду. — Невосприимчивость курицы къ тетаническому яду. — Невосприимчивость ежа къ микробнымъ и животнымъ ядамъ. — Невосприимчивость крысы къ дифтеритному яду.

Такъ какъ главная задача этой книги заключается въ изученіи невосприимчивости къ заразнымъ болѣзнямъ, то вопросъ сопротивленія организма относительно ядовъ интересуетъ насъ только по скольку сопротивленіе это касается иммунитета противъ микробовъ. И такъ здѣсь не слѣдуетъ искать трактата объ отравленіяхъ въ строгомъ смыслѣ слова, ни объ иммунитетѣ противъ различныхъ ядовъ. Для этого намъ пришлось бы значительно расширить предѣлы избранной нами задачи и войти въ разсмотрѣніе вопросовъ, для которыхъ мы не имѣемъ никакой компетенціи. Наша главная цѣль будетъ заключаться въ томъ, чтобы представить читателю сводъ современныхъ свѣдѣній объ иммунитетѣ противъ микробныхъ ядовъ и установить отношеніе между этимъ родомъ невосприимчивости и иммунитетомъ къ заразнымъ микробамъ. Но, для достиженія этого результата, намъ иногда придется выходить изъ границъ нашей главной программы и коснуться нѣкоторыхъ задачъ, относящихся къ сопротивленію организма къ ядамъ не микробнаго происхожденія.

Какъ и противъ самихъ микробовъ, невосприимчивость противъ токсиновъ можетъ быть естественной или приобрѣтенной. Такъ

какъ многіе яды извѣстны съ незапамятныхъ временъ, то были собраны многочисленныя данныя относительно сопротивляемости къ нимъ организма. Это было сдѣлано еще тогда, когда не имѣли никакого понятія о невосприимчивости къ заразнымъ болѣзнямъ.

При отравленіяхъ часто этиологія гораздо очевиднѣе и проще, чѣмъ при зараженіи, и это еще одна изъ причинъ, почему старинныя понятія о невосприимчивости противъ ядовъ были гораздо болѣе подвинуты, чѣмъ относительно иммунитета противъ заразныхъ болѣзней.

Въ предыдущихъ главахъ мы уже приводили нѣсколько примѣровъ естественнаго иммунитета у низшихъ животныхъ.

Такъ, мы видѣли, что инфузоріи выдерживаютъ яды, очень губительныя для множества высшихъ животныхъ, какъ напр., тетаническій, дифтеритный и особенно угринный яды.

Мы также упоминали примѣръ личинокъ жука-носорога, нечувствительныхъ къ сильнымъ дозамъ токсиновъ нѣкоторыхъ бактерій: личинки эти въ то же время весьма подвержены смертельному зараженію очень маленькими дозами тѣхъ же бактерій. Личинки эти, такъ же какъ и личинки хруща, однако довольно чувствительны къ яду скорпіона. Нѣсколько другихъ видовъ членистыхъ животныхъ, изученныхъ съ точки зрѣнія невосприимчивости противъ токсиновъ, обнаружили аналогичныя особенности. Такъ, пауки и скорпіоны оказались невосприимчивыми къ тетаническому яду. Въ одномъ опытѣ я, въ два приѣма, впрыскивалъ по 1 куб. с. тетаническаго токсина въ брюшную полость конговскаго (*Mugale*) паука, вѣсомъ въ 7,5 граммовъ.

Такая доза достаточна, чтобы убить, при всѣхъ признакахъ столбняка, 1.000 мышей, каждая изъ которыхъ вѣситъ вдвое больше паука.

Паукъ прожилъ все время въ термостатѣ при 36°, въ теченіе двухъ мѣсяцевъ, пока длился опытъ.

Онъ не обнаружилъ даже временныхъ признаковъ столбняковаго сокращенія мускуловъ и никакой перемѣны въ своихъ привычкахъ или естественныхъ отравленіяхъ.

Тетаническій токсинъ исчезъ изъ крови паука, но не было вовсе такого момента, когда бы жидкость эта обнаруживала какое бы то ни было антитоксическое дѣйствіе противъ бактеріальнаго яда.

Этотъ случай естественной невосприимчивости никоимъ образомъ, слѣдовательно, не зависитъ отъ антитоксической способности жидкостей: онъ является примѣромъ невосприимчивости тканей.

или, по терминологіи фонъ-Беринга, гистогеннаго иммунитета. Но при неполнотѣ нашихъ современныхъ знаній невозможно опредѣлить его внутренняго механизма. Если бы мы сказали, что паукъ невосприимчивъ къ тетаническому яду, потому что его чувствительные элементы лишены рецепторовъ, способныхъ схватывать гаптофорныя группы этого токсина, то это была бы просто гипотеза, которую мы не имѣемъ возможности провѣрить путемъ опыта.

Скорпионъ, столь извѣстный представитель паукообразныхъ съ членистымъ брюшкомъ, также невосприимчивъ къ тетаническому яду, какъ и паукъ (*Mugale*). Алжирскіе и Тунисскіе скорпионы (*Scorpio afer* и *Androctonus occitanus*) легко переносятъ дозы этого яда, смертельныя для 1.000 и болѣе мышей.

Имъ можно безнаказанно прививать въ 5.000 разъ больше токсина по отношенію къ ихъ вѣсу, чѣмъ мышамъ, не вызвавъ ни малѣйшаго болѣзненнаго признака. Скорпионы, такъ же какъ и *Mugale*, свободно живутъ въ термостатѣ при 36° и ихъ содержатъ именно при этихъ условіяхъ, во время опытовъ съ тетаническимъ ядомъ. Здѣсь также мы имѣемъ дѣло съ гистогенной невосприимчивостью. Жидкости скорпиона не имѣютъ никакого антитоксического дѣйствія. Когда смѣшиваютъ кровь нормальнаго скорпиона съ различными дозами тетаническаго яда и когда впрыскиваютъ эту смѣсь мышамъ, то послѣднія заболѣваютъ столбнякомъ и умираютъ точно такъ же, какъ и ихъ свидѣтели. Въ нѣкоторыхъ исключительныхъ опытахъ наблюдалось извѣстное запозданіе; но несомнѣнно, что кровь скорпиона вообще неспособна помѣшать развитію тетануса у животныхъ, чувствительныхъ къ этой болѣзни.

Тетаническій ядъ, привитой скорпионамъ, не долго остается въ ихъ крови. Послѣдняя не вызываетъ и слѣда столбняка, когда черезъ нѣсколько дней послѣ прививки яда ее впрыскиваютъ подъ кожу мышей. Приготовленіе экстракта различныхъ органовъ скорпионовъ, привитыхъ тетаническимъ токсиномъ, показываетъ, что одна лишь печень поглощаетъ токсинъ. Онъ находится въ ней черезъ нѣсколько дней послѣ прививки его и долго остается здѣсь неизмѣненнымъ.

Эксудатъ печени скорпионовъ, вскрытыхъ черезъ мѣсяцъ и болѣе послѣ впрыскиванія токسينа въ общую полость, вызываетъ у мышей типичный и смертельный столбнякъ.

Присутствіе тетаническаго токсина въ организмѣ скорпионовъ не вызываетъ въ немъ вовсе образованія антитоксиновъ.

По крайней мѣрѣ, цѣлый рядъ опытовъ, выполненныхъ нами въ этомъ направленіи, никогда не далъ никакихъ положительныхъ результатовъ.

Хотя скорпіоны и выдерживали повторныя дозы тетаническаго токсина и безобидно жили при 36°, но кровь ихъ никогда не обнаруживала способности предохранять мышей отъ смертельнаго столбняка. А между тѣмъ скорпіонъ можетъ обладать антитоксическими свойствами.

Всѣмъ извѣстна легенда о мнимомъ самоубійствѣ скорпіоновъ. Рассказываютъ, будто животное это, находясь при условіяхъ неизбѣжной смерти, укалываетъ себя кончикомъ хвоста и лишаетъ себя жизни собственнымъ ядомъ. Даже описываютъ простой способъ для воспроизведенія подобнаго опыта: для этого надо окружить скорпіона огненнымъ кольцомъ; животное тогда кидается во всѣ стороны, ища выхода и, не находя его, лишаетъ себя жизни.

Бёрнъ ¹⁾ въ Мадрастѣ подробно изучилъ этотъ вопросъ на крупномъ видѣ индійскаго скорпіона и доказалъ всю невѣрность этой исторіи самоубійства, которая являлась бы единственнымъ примѣромъ самопроизвольной смерти у животныхъ.

Воспроизводя классическій опытъ, Бёрнъ убѣдился въ томъ, что скорпіонъ, окруженный огнемъ, подвергается очень высокой температурѣ. Начиная же съ 40°, онъ ослабѣваетъ, а около 50° онъ впадаетъ въ коматозное состояніе. Съ другой стороны, Бёрнъ доказалъ, что ядъ скорпіона, смертельный для большихъ пауковъ, насѣкомыхъ и млекопитающихъ, безобиденъ для особой вида, произведшаго его.

Мы можемъ подтвердить всѣ эти наблюденія англійскаго ученаго. Занимаясь исторіей развитія скорпіона, я много разъ повторялъ опытъ мнимаго самоубійства его, и никогда не могъ добиться положительнаго результата. Съ другой стороны, я часто могъ убѣдиться въ безвредности скорпіоннаго яда, выпианутаго особямъ того же вида. Болѣе того, я могъ самымъ точнымъ образомъ убѣдиться въ томъ, что кровь скорпіона обладаетъ несомнѣннымъ антитоксическимъ свойствомъ. Стоитъ прибавить 0,1 куб. сант. ея къ дозѣ яда, убивающаго мышей черезъ полчаса, для того, чтобы мышь, привитая такой смѣсью, окончательно выжила.

Эта антитоксическая способность одинакова какъ у *Scorpio afer*, такъ и у алжирскаго *Androctonus*. Наоборотъ, эмульсія печени

¹⁾ Proceedings of the Royal Society, 1887. т. XLII, стр. 17.

скорпиона совершенно неспособна помѣшать смертельному отравленію мышей.

Этотъ примѣръ антитоксической способности — единственный, найденный мною у безпозвоночныхъ. Слѣдуетъ ли смотрѣть на него, какъ на случай естественнаго, врожденнаго антитоксическаго иммунитета, или же приобрѣтеннаго въ теченіе жизни? Этотъ вопросъ не легко рѣшить опытнымъ путемъ. Легко можно добыть новорожденныхъ скорпионовъ и воспитывать ихъ въ теченіе нѣкотораго времени; но количество ихъ крови недостаточно для предохранительной прививки. Скорпионы не миролюбивы и часто вступаютъ въ жестокой и смертельный бой между собой, въ которомъ сильнѣйшіе убиваютъ болѣе слабыхъ и высасываютъ ихъ кровь. Поэтому возможно, что въ теченіе жизни скорпионы предохраняются противъ своего яда или кишечнымъ путемъ, или же уколами кончикомъ своего хвоста.

Было бы очень интересно изучить этотъ вопросъ при хорошихъ условіяхъ, такъ какъ онъ можетъ пролить свѣтъ на задачу происхожденія антитоксиновъ съ общей точки зрѣнія. Во всякомъ случаѣ, появленіе антитоксической способности въ крови безпозвоночныхъ должно произойти медленно и съ трудомъ, какъ показываетъ наша неудача съ тетаническимъ токсиномъ.

Насѣкомыя вообще очень хорошо переносятъ впрыскиваніе этого яда. Но такъ какъ тетанической токсинъ (какъ мы укажемъ это позже) дѣйствуетъ хорошо и въ малыхъ дозахъ только при высокихъ температурахъ (около 30°), и такъ какъ громадное большинство насѣкомыхъ не легко приспособляется къ нимъ, то пришлось выбирать между видами, способными жить при высокихъ температурахъ. Всего болѣе подходящей къ такого рода наблюденіямъ оказалась личинка *Oryctes*. Она очень хорошо выживаетъ при 30° — 36° и, при этихъ условіяхъ, гораздо лучше выдерживаетъ зараженіе грибка *Isaria*, чѣмъ при болѣе низкихъ температурахъ. Ее можно сохранять въ теченіе мѣсяцевъ въ термостатѣ, въ стеклянныхъ сосудахъ, наполненныхъ землею съ дубовыми опилками. Впрыскиваніе громадныхъ количествъ очень дѣятельнаго тетаническаго токсина непосредственно въ кровь — совершенно безвредно для этой личинки. Но, въ то время какъ у наукообразныхъ кровь быстро освобождается отъ яда, у личинокъ *Oryctes* она очень долго сохраняетъ его. Наибольшее количество крови, взятой у личинокъ, привитыхъ за нѣсколько мѣсяцевъ передъ тѣмъ, и впрыснутое мышамъ, вызываетъ у послѣднихъ типическій столбнякъ, который убиваетъ ихъ въ короткое время.

Однако токсинъ въ концѣ концовъ исчезаетъ изъ крови. Нѣкоторое количество его находится въ клѣткахъ околосердечной сумки и особенно въ жировомъ тѣлѣ.

Никогда и ни при какихъ условіяхъ не могъ я подмѣтить антитоксического дѣйствія крови личинокъ *Oryctes*. Когда жидкость эта уже не вызываетъ болѣе столбняка у мышей, она оказывается тѣмъ не менѣе совершенно неспособной помѣшать отравленію, если ее, до выпрыскиванія, смѣшиваютъ съ тетаническимъ токсиномъ.

Между взрослыми наѣдомыми кузнечикъ всего удобнѣе для изслѣдованій тетануса. Полевые кузнечики хорошо выносятъ высокія температуры до 30° и выше. Они безпредѣльно выдерживаютъ выпрыскиванія тетаническаго яда, но такъ же какъ и личинки *Oryctes* или наукообразныя, они никогда не обнаруживаютъ способности производить тетаническій антитоксинъ.

Безпозвоночныя, которыхъ мнѣ удалось изучать, вообще оказались замѣчательно невосприимчивыми къ извѣстнымъ намъ бактеріальнымъ ядамъ, но механизмъ этой естественной невосприимчивости не могъ быть опредѣленъ вслѣдствіе затрудненія, встрѣчаемаго при изслѣдованіи измѣненій и наблюденій внутри органовъ. Мысль воспользоваться низшими животными, чтобы облегчить рѣшеніе задачи происхожденія антитоксиновъ, не могла быть выполненной, потому что всѣ беспозвоночныя, служившія для моихъ опытовъ, никогда не производили противоядій ни послѣ одного, ни послѣ повторныхъ выпрыскиваній токсиновъ.

Естественная невосприимчивость беспозвоночныхъ къ бактеріальнымъ ядамъ, слѣдовательно, не можетъ считаться примѣромъ гуморальнаго иммунитета. Не надо отнести къ категоріи гистогенной невосприимчивости, хотя мы и не въ состояніи точно опредѣлить роль клѣточныхъ элементовъ въ защитѣ организма противъ этихъ ядовъ. Итакъ, приходится подняться выше по ступенямъ животнаго царства для того, чтобы попытаться рѣшить главные вопросы, относящіеся къ антитоксической невосприимчивости.

Низшія позвоночныя — рыбы — не годятся для этого рода изслѣдованій. Наболѣе извѣстные бактеріальные яды дѣйствуютъ главнымъ образомъ на теплокровныхъ животныхъ и требуютъ содѣйствія высокихъ температуръ. Рыбы же живутъ въ неволѣ только при относительно низкихъ температурахъ и умираютъ вскорѣ послѣ перенесенія въ термостатъ, регулированный для температуры въ 30° и болѣе. Поэтому слѣдуетъ обратиться къ амфи-

біямъ, которыя гораздо легче могутъ привыкнутьъ жить при такихъ температурахъ. Аксолоты, будучи мексиканскаго происхожденія, уже по своей природѣ, способны выносить сильную жару. Они могутъ жить очень долго при 30° — 37°. Но они представляютъ то неудобство, что очень чувствительны къ тетаническому яду, маленькія дозы котораго вызываютъ у нихъ смертельный тетанусъ.

Всего удобнѣе для этихъ изслѣдованій зеленая лягушка (*Rana esculenta*). Она довольно легко привыкаетъ къ подходящимъ температурамъ (30° — 36°) и обнаруживаетъ, по крайней мѣрѣ, извѣстную степень невосприимчивости къ нѣсколькимъ бактеріальнымъ токсинамъ. Въ одной изъ предыдущихъ главъ мы уже упомянули, что зеленая лягушка нечувствительна къ значительнымъ количествамъ дифтеритнаго яда. Она также выдерживаетъ и тетаническій ядъ, но этотъ естественный иммунитетъ связанъ съ особыми условіями. Курмонъ и Дойонъ ¹⁾ первые обратили вниманіе на тотъ фактъ, что, начиная съ 20° — 25°, зеленыя лягушки могутъ заразиться столбнякомъ. Зимой онѣ невосприимчивы, но становятся чувствительными лѣтомъ.

Наблюдатели эти убѣдились съ тѣхъ поръ въ томъ, что лягушки, привитыя одинаковой дозой токсина и распредѣленныя на двѣ группы, одна изъ которой подвергалась температурѣ приблизительно въ 10°, а другая — въ 30° — 39°, оставались здоровыми при низкихъ температурахъ и всѣ заболѣвали столбнякомъ при высокихъ, черезъ пять дней послѣ прививки. Опытъ этотъ былъ подтвержденъ нѣсколькими наблюдателями и далъ поводъ къ тому заключенію, что тетаническій ядъ, для обнаруженія своего токсическаго вліянія, требуетъ содѣйствія довольно высокой температуры. Результатъ этотъ долженъ быть принятъ только съ извѣстнымъ ограниченіемъ. Несомнѣнно, что дозы тетаническаго яда, вызывающія смертельный тетанусъ у лягушекъ при высокихъ температурахъ, остаются безобидными при низкихъ. Но, усиливая дозу, можно вызвать столбнякъ у лягушки, даже при болѣе высокихъ температурахъ. Такъ, Мари ²⁾ въ теченіе всей зимы могъ вызывать столбнякъ у зеленыхъ и бурныхъ лягушекъ, живущихъ въ водѣ при 13° и 18°. Инкубація въ этомъ случаѣ гораздо продолжительнѣе (иногда она длится до 25 дней), чѣмъ у лягушекъ, содержащихся при болѣе высокихъ температурахъ.

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1893. 11—III и 10—VI; 1898: 26—III. Le tétanos. Paris, 1899, стр. 25.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 597.

Итакъ, температура есть важный факторъ, вліяющій на отравленіе тетаническимъ ядомъ и на сопротивленіе лягушки; но постепенно ядъ этотъ можетъ обнаружить свое специфическое дѣйствіе даже при сравнительно низкихъ температурахъ.

Моргенротъ ¹⁾ пытался разобрать механизмъ сопротивленія и чувствительности зеленой лягушки, подверженной различнымъ температурамъ. Онъ показалъ, что тетанической ядъ фиксируется на центральной нервной системѣ, даже при низкихъ температурахъ, около 8°. Но только при этихъ условіяхъ онъ не въ состояніи вызвать ни малѣйшихъ признаковъ столбняка. Но въ термостатѣ, нагрѣтомъ до 32°, лягушки заболѣваютъ столбнякомъ послѣ инкубационнаго періода въ нѣсколько дней (2—3). Въ первые 24 часа этого періода лягушки еще не обнаруживаютъ никакихъ признаковъ столбняка и, если ихъ вновь перенести въ холодное мѣсто, то онѣ окончательно остаются здоровыми.

Но если черезъ не слишкомъ длинное пребываніе въ холодѣ, животныхъ этихъ вторично подвергнуть высокой температурѣ, то они заболѣваютъ уже черезъ болѣе короткій инкубационный періодъ. Холодъ, слѣдовательно, приостановилъ столбнякъ даже въ такое время, когда токсинъ уже произвелъ нѣкоторыя, скрытыя, но стойкія измѣненія нервной системы.

Лягушки, привитыя тетаническимъ ядомъ и сохраненныя въ теченіе нѣсколькихъ мѣсяцевъ на холоду, окончательно отдѣляются отъ этого яда. Послѣ такого періода времени онѣ больше не заболѣваютъ столбнякомъ и тогда, когда ихъ содержать при высокой температурѣ. Мы могли убѣдиться въ томъ, что тетанической ядъ, по крайней мѣрѣ болѣею частью, въ теченіе долгаго времени остается въ крови лягушекъ привитыхъ и хранимыхъ при низкой температурѣ. Небольшое количество этой жидкости, взятой почти два мѣсяца послѣ послѣдняго впрыскиванія, вызвало смертельный столбнякъ у мыши. Хотя и неизвѣстно, какимъ путемъ лягушки освобождаются отъ столбнячнаго яда, тѣмъ не менѣе возможно доказать, что въ этомъ случаѣ мы вовсе не имѣемъ дѣла съ производствомъ антитоксина. Моргенротъ подтвердилъ этотъ результатъ.

Изъ всѣхъ позвоночныхъ представители класса рептилій имѣютъ наиболѣе рѣзкій естественный иммунитетъ къ столбняку. Они безконечно выносятъ огромныя дозы тетаническаго яда, при низ-

¹⁾ Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1900. T. VII, стр. 265.

кихъ, среднихъ и высокихъ температурахъ—(сезрально (30—37°). Зарення ящерицы хорошо выносятъ значительныя дозы тетаническаго токсина. Не заражаясь столбнякомъ, онѣ однако очень медленно отдѣляются отъ его яда. Такъ, ящерица, находящаяся при 29° и привитая такимъ количествомъ токсина, который достаточенъ, чтобы убить 500 мышей, еще черезъ два мѣсяца заключала достаточное яда въ своей крови, для того чтобы 0,1 куб. сант. ея вызывалъ у мыши смертельный столбнякъ.

Черепашки представляютъ аналогичный случай. Болотныя черепахи, *Emys orbicularis*, выносятъ очень большія количества тетаническаго яда, впрыснутаго въ подкожную кѣтъчатку какъ при низкихъ, такъ и при высокихъ температурахъ, при 30° и выше (36—37°). Черезъ короткое время токсинъ переходитъ въ кровь и долгое время остается локализованнымъ въ ней. Кровь черепахи, находившейся въ лабораторномъ аквариумѣ, вызывала столбнякъ у мыши еще черезъ четыре мѣсяца послѣ всприскиванія яда въ брюшную полость. У другой черепахи, жившей въ термостатѣ при 36—37°, кровь была еще токсична черезъ два мѣсяца послѣ подкожнаго всприскиванія тетаническаго яда въ количестве, смертельномъ для 500 мышей. И наблюдать у черепахъ, живущихъ при 36°, обильныя выпоты въ брюшную полость, жидкость которой, очень бѣдная кѣтъчными элементами, вызывала сильнѣйшій столбнякъ.

Приходится, слѣдовательно, допустить, что токсинъ сохраняется въ кровяной плазмѣ и переходитъ съ нею въ трансудатъ. Разнообразныя кѣтъчки должны обнаруживать очень рѣзкую отрицательную химіотаксію по отношенію къ тетаническому яду для того, чтобы онъ сохранялся такъ долго въ жидкостяхъ. При этихъ условіяхъ неудивительно, что мы никогда не удавалось наблюдать у черепахъ ни малѣйшей антитоксической способности крови. Ихъ столь сильный естественный иммунитетъ долженъ зависеть отъ другой причины.

Кайманы (*Alligator mississippiensis*) также оказались совершенно невосприимчивыми къ столбняку какъ при холодѣ, такъ и при высокихъ температурахъ. Съ виѣшней точки зрѣнія они относятся точно такъ же какъ и черепахи, т. е. послѣ всприскиванія различныхъ, иногда очень большихъ, дозъ токсина, они не обнаруживаютъ никакихъ болѣзненныхъ признаковъ вообще, ни тетаническихъ въ частности. Но внутреннія явленія, наступающія въ ихъ организмѣ, совершенно отличаются отъ наблюдаемыхъ у черепахъ. Токсинъ быстро удаляется изъ крови, даже когда кай-

маны находятся при сравнительно низкихъ температурахъ (20°). Только при такихъ условіяхъ температуры, кровь, потерявъ способность вызывать столбнякъ, не становится антитоксичной. Наоборотъ, когда кайманы живутъ при болѣе высокихъ температурахъ (32 — 37°), то у нихъ очень быстро развивается антитоксичная способность крови. Очень молодые кайманы (вѣсомъ въ 500 граммовъ приблизительно) уже могутъ, хотя довольно медленно, производить антитоксинъ. Черезъ мѣсяць послѣ перваго впрыскиванія тетаническаго токсина, ихъ кровь, неспособная вызвать столбнякъ у мышей, еще не антитоксична. Но послѣ втораго мѣсяца она несомнѣнно мѣшаетъ развитію болѣзни, если ее впрыскивать мышамъ въ смѣси со смертельными дозами токсина.

У болѣе старыхъ каймановъ антитоксичная способность развивается гораздо скорѣе, и нѣсколько разъ я могъ убѣдиться, къ моему великому удивленію, что уже черезъ 24 часа послѣ впрыскиванія токсина, кровь была явно антитетаничной. Кровь тѣхъ же каймановъ, испробованная до впрыскиванія токсиновъ, какъ и кровь новыхъ каймановъ вообще, не представляла никакихъ антитоксическихъ свойствъ.

Въ нѣсколькихъ опытахъ мы измѣряли ректальную температуру нашихъ животныхъ и никогда не наблюдали ни малѣйшаго повышенія относительно температуры воды, въ которой жили кайманы. Несомнѣнно, что, не смотря на легкость, съ которой рептиліи эти производятъ тетаническое противоядіе, иммунитетъ ихъ не зависитъ отъ ихъ антитоксической способности. Очевидно, молодые кайманы, такъ хорошо выдержавшіе сразу впрыснутую дозу яда, достаточную чтобы убить 6.000 мышей, обязаны своей невосприимчивостью другой причинѣ, чѣмъ антитоксичности жидкостей, потому что кровь ихъ обнаружила это свойство только черезъ два мѣсяца послѣ прививки.

Эти же рептиліи очень невосприимчивы къ холерному токсину, который онѣ переносятъ въ большихъ дозахъ; противъ прививокъ его онѣ реагируютъ образованіемъ соотвѣтствующаго антитоксина. Наоборотъ, онѣ чувствительны къ дифтеритному яду, маленькія дозы котораго уже достаточны для смертельнаго отравленія ихъ.

Змѣи, какъ и другія рептиліи, невосприимчивы къ тетаническому яду. Но изученіе ихъ естественнаго иммунитета наталкивается на то затрудненіе, что кровь ихъ по природѣ своей ядовита для лабораторныхъ животныхъ. Ядъ этотъ, аналогичный рыбьему яду угричнаго серума, сравнивали со змѣинымъ ядомъ, къ которому животныя эти въ сильной степени невосприимчивы.

Не однѣ лишь ядовитыя змѣи обладаютъ иммунитетомъ къ собственному яду. Уже Фонтана ¹⁾ замѣтилъ, что ужи отлично выносятъ не только укусы виперы, но и подкожное впрыскиваніе ея яда. Физаликсъ и Бертранъ ²⁾ подтвердили эти данныя и установили, что ужъ безнаказанно выноситъ дозу змѣйнаго яда, способную убить отъ 15 до 20 морскихъ свинокъ.

Добываясь причины этой естественной невосприимчивости, ученые эти пришли къ тому заключенію, что она зависитъ отъ присутствія въ крови ядовитыхъ веществъ, подобныхъ яду виперы. Тѣ же вещества находятся и въ железахъ верхней губы ужа и, по мнѣнію Физаликса и Бертрана, могутъ оттуда переходить въ кровь путемъ внутренняго выдѣленія. Кальметтъ ³⁾ убѣдился въ томъ, что кровь змѣй, впрыснутая въ неядовитыхъ дозахъ, предохраняетъ извѣстныхъ млекопитающихъ противъ змѣйнаго яда. Физаликсъ и Бертранъ наблюдали даже антитоксическое дѣйствіе, впрыскивая смѣсь нагрѣтой до 58° змѣиной крови со смертельными дозами яда. Примѣръ этотъ представляетъ, слѣдовательно нѣчто сходное съ фактами, приведенными нами относительно, скорпіона, съ той разницею однако, что кровь этихъ паукообразныхъ уже сама по себѣ антитоксична, въ то время какъ змѣиная — становится таковой только послѣ видоизмѣненія, вызваннаго нагрѣваніемъ.

Классическимъ примѣромъ невосприимчивости къ бактеріальнымъ ядамъ въ отрядѣ птицъ служитъ курица, нечувствительная къ столбняковому яду. Съ первыхъ-же изслѣдованій этого яда, его стали прививать очень различнымъ позвоночнымъ и были поражены той легкостью, съ которой куры выносятъ очень большія количества его. Однако, какъ почти всегда, иммунитетъ этотъ оказался не абсолютнымъ. Прививаніемъ огромныхъ дозъ подъ кожу или въ мускульную ткань куръ можно вызвать у нихъ вполне типичный и смертельный столбнякъ. Но это достигается даже и меньшими дозами, если куры ослаблены холодомъ.

Еще легче вызвать столбнякъ у куръ, впрыскивая имъ ядъ непосредственно въ мозгъ, по способу Ру и Борреля. Такъ, по наблюденію Беринга ⁴⁾, прививка одного только миллиграмма токенина въ мозгъ курицы, вѣсящей 1 кило, вызываетъ у нея вѣрный столбнякъ.

¹⁾ Traité sur le venin de la vipère. Florence. 1781.

²⁾ Archives de Physiologie, 1894, стр. 423.

³⁾ Le venin des serpents, 1896, стр. 40.

⁴⁾ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. 1899, стр. 992.

Послѣ сдѣланнаго Берингомъ въ сотрудничествѣ съ Китагато столь блестящаго и богатаго примѣненіями открытія анти-токсической способности крови можно было думать, что невосприимчивость къ токсинамъ, и, между прочимъ, естественный иммунитетъ зависитъ отъ свойства жидкостей нейтрализовать токсины. Гипотеза эта была высказана нѣсколько разъ; но Вальяръ ¹⁾ первый подвергъ ее контролю опыта, именно по поводу столбняка куръ.

Какъ кровь этихъ животныхъ, такъ и ихъ кровяной серумъ, смѣшанные въ различныхъ — малыхъ, среднихъ и большихъ — дозахъ съ тетаническимъ ядомъ, никогда не были въ состояніи помѣшать чувствительнымъ животнымъ (мыши, морской свинкѣ, кролику) получить столбнякъ въ такой-же степени, какъ и ихъ свидѣтелямъ, привитымъ однимъ токсиномъ.

Сильное сопротивленіе курицы столбняку, служащее однимъ изъ самыхъ типичныхъ примѣровъ естественнаго иммунитета къ микробному яду, не можетъ, слѣдовательно, объясниться присутствіемъ въ жидкостяхъ антитоксина, способнаго нейтрализовать и обезвредить тетаническій ядъ.

Съ другой стороны, мы не имѣемъ права поставить это сопротивленіе исключительно въ зависимость отъ отсутствія соответствующихъ приемниковъ въ чувствительныхъ нервныхъ клѣткахъ. Такъ какъ курица легко заражается столбнякомъ когда ей впрыскиваютъ ядъ непосредственно въ мозгъ или когда ее ослабляютъ холодомъ, то очевидно, что чувствительные элементы не лишены возможности поглощать и фиксировать ядъ. Только въ обыкновенныхъ случаяхъ, когда курица обнаруживаетъ свою замѣчательную сопротивляемость къ токсину, впрыснутому ей въ очень большомъ количествѣ подъ кожу, въ мускулы или въ брюшную полость, ядъ этотъ не достигаетъ чувствительныхъ клѣтокъ, вслѣдствіе того, что онъ, повидимому, задерживается и обезвреживается по пути, въ организмѣ.

Берингъ ²⁾ предполагаетъ, что въ случаяхъ естественнаго иммунитета, какъ рассматриваемый нами теперь, главная причина невосприимчивости зависитъ отъ непроницаемости для токсина стѣнокъ капиллярныхъ сосудовъ. Но трудно согласиться съ этимъ мнѣніемъ въ примѣненіи къ столбняку курицы въ

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1891, стр. 462, et Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 229.

²⁾ Статья: Infectionsschutz und Immunität. Eulenburg's Encyclop. Jahrbücher, 1900, т. IX, стр. 203.

виду того факта, что тетаническій ядъ легко проходитъ сквозь фильтры и оболочки и особенно въ виду того, что ослабленіе курицы холодомъ дѣлаетъ ее чувствительной къ такимъ дозамъ токсина, которыя безнаказанно выносятся нормальными курами.

Итакъ, приходится отнести естественный иммунитетъ курицы къ тетаническому яду — къ категоріи клѣточной невосприимчивости. Какъ мы сказали выше, токсинъ этотъ долженъ быть задержанъ по пути прежде, чѣмъ онъ достигнетъ клѣтокъ нервныхъ центровъ. Но гдѣ и какъ происходитъ эта благодѣтельная задержка тетаническаго яда? Уже прошло болѣе 10 лѣтъ, какъ Вальяръ показалъ, что кровь куръ, привитыхъ тетаническимъ токсиномъ, вызываетъ у чувствительныхъ животныхъ типичный столбнякъ. Эта способность крови производить его сохраняется ею въ теченіе нѣсколькихъ дней. Количественное измѣреніе ея показываетъ, что весь или почти весь тетаническій ядъ, впрыснутый въ брюшную полость куръ, переходитъ въ кровь и остается нетронутымъ въ ней въ теченіе различнаго числа дней. Съ морфологической точки зрѣнія кровь тотчасъ послѣ прививки токсина представляетъ болѣе или менѣе продолжительный гиперлейкоцитозъ.

При вскрытіи курицы въ періодъ, когда кровь ея (вслѣдствіе впрыскиванія токсина въ брюшную полость) становится способной вызывать тетанусъ, можно убѣдиться въ томъ, что внутренности ея могутъ произвести столбнякъ у чувствительныхъ животныхъ, только поскольку онѣ содержатъ кровь. Одни, богатые ею, красные органы, какъ селезенка, печень, почки, щитовидная железа и костный мозгъ — вызываютъ столбнякъ, пока кровь ихъ не была удалена.

Изъ всѣхъ органовъ одни только половые — яичники и сѣмянные железы — поглощаютъ известное количество впрыснутого токсина. Совсѣмъ молодыя сѣмянные железы или самыя мелкія въ яичникѣ яички, не содержація еще вовсе слѣдовъ желтка, будучи привиты мышамъ, производятъ у нихъ смертельный столбнякъ.

Итакъ, у куръ, нечувствительныхъ къ тетаническому яду, послѣдній находится въ половыхъ железахъ и въ крови. Когда, для точнаго опредѣленія мѣста, гдѣ ядъ этотъ локализируется въ крови, измѣряютъ способность производить столбнякъ цѣльной кровью, сравнительно съ этой же способностью асептическихъ экссудатовъ, вызванныхъ впрыскиваніемъ глютенъ-казеина и, слѣдовательно, гораздо болѣе богатыхъ лейкоцитами, то приходятъ къ тому выводу, что экссудаты содержатъ больше тетаническаго токсина, чѣмъ кровь.

Слѣдуетъ заключить, что ядъ этотъ, по крайней мѣрѣ, отчасти

поглощается лейкоцитами. Какъ въ этихъ элементахъ, такъ и въ половыхъ железахъ, надо искать факторовъ, задерживающихъ токсинъ и мѣшающихъ ему достигнуть нервныхъ центровъ.

Часто противопоставляютъ клѣточную или гистогенную невосприимчивость — химической, не отдавая себѣ отчета въ дѣйствительныхъ аналогіяхъ и различіяхъ между обѣими. Очевидно, что въ обонхъ случаяхъ организмъ видоизмѣняетъ введенные токсины, и что измѣненіе это есть химическій процессъ. Но только при клѣточной невосприимчивости акту этому предшествуютъ нѣкоторыя біологическія явленія, какъ реакція организованныхъ элементовъ и поглощеніе болѣзнетворнаго вещества. Въ этомъ случаѣ невосприимчивость является болѣе сложной, чѣмъ въ примѣрѣ, когда токсинъ нейтрализуется непосредственнымъ дѣйствіемъ жидкостей. Но въ концѣ концовъ она всегда сводится къ химическому или, быть можетъ, къ физикохимическому дѣйствію веществъ организма на токсическія вещества ядовъ.

У млекопитающихъ примѣры естественной невосприимчивости къ нѣкоторымъ ядамъ не рѣдки. Скоро будетъ сто лѣтъ какъ Окенъ сдѣлалъ наблюденіе, что особа, желавшая отравить ежа опиумомъ, синильной кислотой, мышьякомъ или сулемой, не могла добиться этого, благодаря его сильной невосприимчивости къ этимъ ядамъ.

Гарнакъ установилъ, что ёжъ выносить въ шестеро большую дозу синеродистаго калия, чѣмъ та, которая убиваетъ кошку въ нѣсколько минутъ (0,01 грам.). Въ опытахъ Левина ¹⁾ ёжъ выдержалъ впрыскиваніе растертыхъ шпанскихъ мухъ въ количествѣ, превосходящемъ въ семь разъ дозу, убивающую навѣрно собаку и также большую чѣмъ смертельная доза для человѣка. Тотъ же наблюдатель подтверждаетъ, что необходимо гораздо большее количество алкоголя, чтобы опьянить ежа, чѣмъ кролика или даже собаку. Хорватъ ²⁾ довольно долго кормилъ ежей живыми шпанскими мухами. Эти насѣкомоядныя охотно поѣдали свою ядовитую добычу, безъ всякихъ признаковъ заболѣванія, кромѣ извѣстной степени исхуданія. Когда Левинъ хотѣлъ опредѣлить причину этого естественнаго иммунитета ежа, то онъ изслѣдовалъ антитоксична-ли его кровь по отношенію къ кантаридину. Всѣ его опыты привели къ отрицательному результату. Однако трудно въ этомъ вопросѣ придти къ точному выводу

¹⁾ Deutsche Medic. Wochenschrift 1898, стр. 373.

²⁾ Врачъ 1897, стр. 964.

вслѣдствіе того, что кровь и кровяная сыворотка нормальныхъ ежей токсичны для мелкихъ лабораторныхъ животныхъ. Возраженіе это было уже высказано Физаликсомъ и Бертраномъ по поводу аналогичныхъ опытовъ Левина относительно невосприимчивости ежа къ яду виперы.

Давно уже извѣстно, что ежи охотно ѣдятъ нѣкоторыхъ рептилій и усиленно охотятся за змѣями вообще и виперами въ частности. При этомъ ёжъ избѣгаетъ быть укушеннымъ, но если, какъ часто случается, это ему не удается, то онъ отлично выдерживаетъ ужаленіе виперы.

Наблюденіе это подтвердилось опытнымъ путемъ. Физаликсъ и Бертранъ ¹⁾ установили, что сопротивленіе ежа къ яду виперы приблизительно въ сорокъ разъ больше, чѣмъ у морской свинки, т. е. что ёжъ далеко не обладаетъ абсолютнымъ иммунитетомъ, но что онъ тѣмъ не менѣе обнаруживаетъ гораздо болѣе рѣзкую сопротивляемость, чѣмъ громадное большинство животныхъ. Левинъ ²⁾ убѣдился въ томъ же фактѣ относительно взрослыхъ ежей; что же касается молодыхъ особей, то онъ, по его мнѣнію, гораздо чувствительнѣе.

Такъ, по его словамъ, молодой ёжъ, укушенный въ мордочку виперой, умеръ послѣ девятидневной болѣзни. Это наблюденіе говоритъ въ пользу того, что невосприимчивость ежа скорѣе приобрѣтена естественнымъ путемъ, чѣмъ дѣйствительно естественна.

Охотясь за разными мелкими животными, ёжъ часто имѣетъ случай быть укушеннымъ виперами и можетъ этимъ путемъ быть предохраненнымъ отъ ихъ яда.

При такихъ условіяхъ понятно, что кровь этого „насъкомояднаго“ можетъ обнаруживать специфическую антитоксичную способность.

Желая путемъ прямого опыта убѣдиться въ существованіи этой способности, Левинъ, наоборотъ, убѣдился только въ томъ, что кровь ежа безсилна помѣшать смертельному дѣйствию яда виперы на маленькихъ животныхъ. Но, какъ и въ своихъ опытахъ относительно каптаридина, онъ не имѣлъ въ виду токсичности, свойственной самой крови. Физаликсъ и Бертранъ ³⁾ съ своей стороны изучили этотъ вопросъ и пришли къ противоположнымъ результатамъ, чѣмъ Левинъ. Во-первыхъ, они устано-

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biol. 1899, стр. 77. Bulletin du Muséum d'histoire naturelle, 1895, т. I, стр. 294.

²⁾ Deutsche Medic. Wochenschrift, 1898, стр. 629.

³⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1895, стр. 639.

вили, что кровь нормальныхъ ежей способна отравить и даже убить такихъ лабораторныхъ животныхъ, какъ морскую свинку. Поэтому совершенно понятно, что и смѣсь этой жидкости съ ядомъ виперы также не выносится животнымъ. Но стоило нагрѣть до 58° кровь ежа, чтобы не только обезвредить ее, но даже, чтобы она стала обнаруживать антитоксичное свойство по отношенію къ змѣиному яду.

Такъ, морскія свинки, которымъ впрыснуто въ брюшную полость 8 к. с. нагрѣтой кровяной сыворотки ежа, были способны тотчасъ вслѣдъ за тѣмъ вынести дважды смертельную дозу яда виперы. Физаликсъ и Бертранъ заключаютъ изъ этого, что „естественная невосприимчивость ежа къ яду виперы зависитъ отъ присутствія въ его крови иммунизирующаго вещества“. Но эти же самые наблюдатели ¹⁾ убѣдились въ томъ, что кровяная сыворотка лошадей и даже морской свинки несомнѣнно вліяютъ, какъ противоядіе, а между тѣмъ животныя эти вполнѣ чувствительны къ змѣиному яду. Съ другой стороны, необходимость предварительнаго нагрѣванія крови до 58° лишаетъ этотъ выводъ желательной въ такомъ вопросѣ точности. Кромѣ того большая чувствительность молодыхъ ежей мѣшаетъ отнести невосприимчивость взрослыхъ особей къ категоріи естественнаго иммунитета въ строгомъ смыслѣ слова.

Подобныя же разсужденія приложимы и къ изученному Кальметтомъ ²⁾ случаю фараоновой мыши (*Herpestes ichneumon*). По его изслѣдованіямъ, этотъ ихневмонъ Антильскихъ острововъ — мало чувствителенъ къ змѣиному яду; онъ легко переноситъ значительныя дозы послѣдняго относительно своего роста; но невосприимчивость его не полная. Своими удачами въ борьбѣ со змѣями, онъ обязанъ, главнымъ образомъ, необыкновенной ловкости. Кровь фараоновыхъ мышей, смѣшанная со змѣинымъ ядомъ, безспорно имѣетъ антитоксическую способность, но послѣдняя слишкомъ слаба для того, чтобы предохранить чувствительныхъ животныхъ отъ смертельнаго отравленія.

Мы не имѣемъ достаточно данныхъ для выясненія происхожденія этой антитоксической способности, но весьма вѣроятно, что здѣсь также дѣло заключается только въ относительной невосприимчивости, приобрѣтенной въ теченіе жизни.

Кальметтъ замѣчаетъ, что его фараоновыя мыши были доста-

¹⁾ Bullet. du Mus. d'hist. Natur., 1896, т. II, стр. 100.

²⁾ Le venin des serpents, стр. 43.

влены изъ Гваделуны, гдѣ не существуетъ ядовитыхъ змѣй. Можно, слѣдовательно, предположить, что слабая антитоксическая способность крови этихъ млекопитающихъ зависитъ отъ укусовъ другихъ змѣй, или такихъ видовъ животныхъ, кровь которыхъ обладаетъ нѣкоторой ядовитостью ¹⁾).

Мы имѣемъ гораздо больше точныхъ свѣдѣній объ естественной невосприимчивости нѣкоторыхъ млекопитающихъ къ ядамъ микробнаго происхожденія. Наилучше изслѣдованный примѣръ, ставшій, такъ сказать, классическимъ, есть иммунитетъ крысъ къ дифтеритному токсину. Со времени открытiя этого перваго, хорошо изученнаго бактерiальнаго яда, найденнаго Ру въ сотрудничествѣ съ Герсеномъ, было доказано, что мыши и крысы безнаказанно выносятъ значительныя количества дифтеритныхъ культуръ, цѣльныхъ или лишенныхъ своихъ продуктовъ посредствомъ фильтраціи. Крыса безнаказанно выноситъ дозу дифтеритнаго яда, убивающую нѣсколькихъ кроликовъ. Чтобы объяснить эту столь сильную невосприимчивость думали воспользоваться открытiемъ антитоксическаго свойства жидкостей. Предположили, что кровь крысъ по своей природѣ была способна нейтрализовать дифтеритный токсинъ. Но, какъ и относительно столбняка куръ, факты не замедлили опровергнуть такую гипотезу. Курiяновъ ²⁾ изучилъ этотъ вопросъ подъ руководствомъ Леффлера. Изложеніе его опытовъ показываетъ, что кровь сѣрыхъ крысъ, очень невосприимчивыхъ къ дифтериту, не заключаетъ никакихъ веществъ, мѣшающихъ губительному влiянiю дифтеритнаго яда на чувствительныхъ животныхъ, а именно на морскую свинку.

Стали искать другого объясненія и остановились на мысли, что невосприимчивость крысъ зависитъ отъ нечувствительности ихъ живыхъ клѣтокъ къ дифтеритному яду. Опыты, сдѣланные Ру и Боррелемъ ³⁾, доказали неосновательность этой гипотезы. Невосприимчивость крысъ очень велика когда имъ вприскиваютъ дифтеритный токсинъ подъ кожу или въ брюшную полость. Но

¹⁾ Временная невосприимчивость сурка (среди млекопитающихъ) къ тетаническому яду должна быть отмѣчена отдѣльно. По Биллингеру и Дѣницу, сурокъ нечувствителенъ къ этому яду во время зимней спячки, но выйдя изъ нея—онъ легко заражается столбнякомъ. Мейеръ, Галзей и Рансомъ наблюдали то же надъ летучими мышами, находящимися въ спячкѣ и послѣ нея. Въ этомъ примѣрѣ невосприимчивость зависитъ отъ низкой температуры. Такимъ образомъ случай этотъ подходитъ къ естественной невосприимчивости лягушки противъ того же токсина.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1894.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 225.

слабая доза (0,1 к. с.) этого яда, введенная непосредственно въ мозговое вещество крысы, вызываетъ у нихъ полный параличъ, длящийся нѣсколько дней и ведущій къ смерти животнаго. Ру и Боррель заключаютъ изъ этого, что „мозгъ крысы чувствителенъ къ дифтеритному яду; если-же крыса не умираетъ послѣ впрыскиванія большихъ количествъ токсина въ ея подкожную клѣтчатку, то это зависитъ отъ того, что ядъ не достигаетъ мозга“.

Аналогичные факты были найдены этими учеными и по отношенію къ другимъ примѣрамъ естественнаго иммунитета. Кроликъ, легко выносящій подкожное впрыскиваніе 30 к. с. солянокислаго морфина, умираетъ отъ отравленія однимъ миллиграммомъ этой соли, введенной непосредственно въ мозгъ. Въ этомъ примѣрѣ невосприимчивость также не можетъ быть объяснена ни нечувствительностью клѣтокъ, ни антитоксической способностью крови (существованіе ея относительно алкалоидовъ никогда не могло быть доказано). Невосприимчивость обязана, наоборотъ, тѣмъ факторамъ, которые задерживаютъ ядъ по пути и мѣшаютъ ему достигъ нервныхъ центровъ.

Несмотря на недостаточность нашихъ свѣдѣній о естественномъ иммунитѣ къ растворимымъ ядамъ, мы имѣемъ право утверждать, что эта категорія фактовъ входитъ главнымъ образомъ въ область клѣточныхъ явленій. Жидкости животныхъ, представляющихъ такую невосприимчивость, оказались антитоксичными только въ нѣкоторыхъ случаяхъ (скорпіонъ, змѣи, ежъ, фараонова мышь). Кромѣ того, большинство послѣднихъ объясняется исключительными причинами, какъ внутреннимъ выдѣленіемъ ядовъ, вырабатываемыхъ ихъ железами у змѣи и скорпіоновъ, или приобрѣтеніемъ антитоксической способности въ теченіе жизни, вслѣдствіе пораненій или поглощенія ядовитой пищи.

Теорія нечувствительности клѣтокъ естественно невосприимчивыхъ организмовъ къ токсинамъ должна быть отброшена, такъ какъ она не согласается съ прочно установленными фактами.

Остается, слѣдовательно, предположить, что этотъ естественный иммунитетъ главнымъ образомъ обязанъ организованнымъ элементамъ; вмѣшательство послѣднихъ преграждаетъ ядамъ путь къ нервнымъ клѣткамъ, всегда очень чувствительнымъ къ токсическому дѣйствию этихъ ядовъ.

Глава XII.

Искусственная невосприимчивость противъ ТОКСИНОВЪ.

Привыканіе къ ядамъ. — Искусственная невосприимчивость къ бактеріальнымъ и растительнымъ токсинамъ и къ эмбичному яду. — Главные способы иммунизации. — Предохраненіе посредствомъ токсиновъ и токсинодовъ. — Предохраненіе отъ дифтеритнаго токсина. — Явленія, происходящія во время предохраненія противъ токсиновъ. — Повышеніе температуры тѣла. — Лейкоцитозъ. — Развитіе антитоксической способности. — Свойства антитоксиновъ. — Образъ дѣйствія антитоксиновъ. — Дѣйствія антитоксиновъ *in vitro*. — Ихъ дѣйствіе въ организмѣ. — Вліяніе живыхъ частей на соединеніе антитоксина съ токсиномъ. — Антитоксическое дѣйствіе неспецифическихъ сыворотокъ, сыворотокъ непрехохраненныхъ животныхъ и бульоновъ. — Невосприимчивость къ токсинамъ не находится въ прямомъ отношеніи къ содержанію антитоксиновъ въ жидкостяхъ организма. — Усиленная чувствительность организма послѣ повторныхъ впрыскиваній токсиновъ. — Ослабленіе чувствительности организма, сдѣлавшагося невосприимчивымъ къ токсинамъ.

Гипотезы о природѣ и о происхожденіи антитоксиновъ. — Гипотеза о превращеніи токсиновъ въ антитоксины. — Гипотеза о происхожденіи антитоксиновъ отъ рецепторовъ, отдѣлившихся отъ клѣтокъ. — Гипотеза о нервномъ источникѣ антитоксина противъ столбняка. — Фиксированіе столбнячнаго яда веществомъ нервныхъ центровъ. — Отношеніе между сапониномъ и холестериномъ. — Противомышьяковая сыворотка. — Роль фагоцитовъ въ борьбѣ организма противъ ядовъ. — Вѣроятное участіе фагоцитовъ въ производствѣ антитоксина.

Между тѣмъ какъ ученые лишь немногимъ болѣе десяти лѣтъ научились искусственными мѣрами предохранять организмъ отъ дѣйствія ядовъ, первобытные народы уже въ древнія времена обладали способами предотвращать отравленіе различными веществами. Неоднократное наблюденіе случаевъ, когда дозы ядовъ, недостаточныя для смертельнаго отравленія, обусловливали невосприимчивость на болѣе или менѣе долгое время, должно было повести къ отысканію искусственныхъ способовъ для предохраненія организма.

Фонъ-Берингъ ¹⁾ справедливо полагаетъ, что подобныя факты должны были быть извѣстны врачамъ древности и что на нихъ долженъ былъ основываться Гиппократъ, утверждавшій, что причина, производящая болѣзнь, въ то же время способна и предотвращать отъ нея.

Плиніи сообщаетъ, что Митридатъ Понта-Эвксинскаго обладалъ средствомъ предохраненія отъ многихъ ядовъ посредствомъ особаго приученія къ нимъ и, между прочимъ, при помощи крови утокъ, которыхъ онъ кормилъ ядами.

Приученіе лошадей и горныхъ жителей Штирії къ мышьяку, и привычка столь многихъ морфиномановъ нашихъ дней къ морфію, суть факты общеизвѣстные. Люди, привыкшіе къ морфію, могутъ ежедневно потреблять по нѣскольку смертельныхъ дозъ этого вещества. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ это количество можетъ доходить до двухъ и даже трехъ граммовъ въ день.

Человѣкъ можетъ привыкнуть къ ядамъ самаго разнообразнаго химическаго состава, каковы мышьякъ, алкоголь, морфіи, никотинъ и пр. Даже въ то время, когда въ наукѣ накопилось большое количество данныхъ о невосприимчивости, пріобрѣтенной противъ микробовъ, еще ничего не было извѣстно о механизмѣ привыканія къ бактеріальнымъ ядамъ и о предохраненіи противъ нихъ. Открытія Шаррена и Гамалѣи, что животныя, вакцинированныя противъ микробовъ, столь же чувствительны къ ихъ ядовитымъ продуктамъ, какъ и непрехохраненныя, подало поводъ Бушару ²⁾ (въ лабораторіи котораго была сдѣлана эта работа), высказать, что предположеніе о привыканіи клѣтокъ къ бактеріальнымъ ядамъ должно быть окончательно покинуто. Онъ развилъ эту мысль на международномъ съѣздѣ въ Берлинѣ въ 1890 году и выразилъ ее въ слѣдующей формѣ: „Впрыскивая нормальному животному и предохраненному того же вида растворимые продукты микроба, который служилъ для предохранительныхъ прививокъ, достаточно взять одинаковую дозу яда для того, чтобы одновременно убить обоихъ животныхъ. Не стоитъ послѣ этого говорить о приученіи лейкоцитовъ и о привыканіи нервныхъ клѣтокъ къ бактеріальнымъ ядамъ, иначе мы впадемъ въ чистую реторику“. Въ это время только что начали добывать точныя свѣдѣнія о ядахъ, производимыхъ микробами. Втеченіе

¹⁾ Allgemeine Therapie der Infectiouskrankheiten. Berlin, Wien, 1899, стр. 982.

²⁾ Essai d'une théorie de l'infection, Berlin, 1890 и Les microbes pathogènes, Paris, 1892, стр. 33.

длиннаго періода ихъ искали среди птоманновъ, т. е. стойкихъ веществъ, близкихъ къ алкалоидамъ. Но, слѣдуя по этому пути, наука все болѣе и болѣе заблуждалась. Лишь только со времени классическихъ работъ Ру и Герсена ¹⁾ о дифтеритномъ токсинѣ, напечатанныхъ въ 1888 и 1889 годахъ, выяснилась настоящая природа бактеріальныхъ ядовъ. Оказалось, что вмѣсто того чтобы принадлежать къ группѣ птоманновъ, они должны быть отнесены къ числу растворимыхъ ферментовъ, т. е. веществъ неопредѣленнаго химическаго состава, близкихъ къ бѣлковымъ и столь же непрочныхъ. Методы, употребленные Ру и Герсеномъ въ ихъ излѣдованіяхъ дифтеритнаго яда, позволили вскорѣ затѣмъ другимъ ученымъ открыть сходные токсины у нѣсколькихъ другихъ видовъ бактерій. Кнудъ-Фаберу ²⁾, Бригеру и Френкелю ³⁾ удалось получить ядъ столбнячной палочки, способный вызвать у животныхъ тетаническія судороги столь же типичныя, какъ и тѣ, которыя обусловливаются самимъ микробомъ столбняка.

Эти работы проложили новый путь въ микробиологіи и позволили въ первый разъ научнымъ образомъ подойти къ вопросу о невосприимчивости, пріобрѣтенной по отношенію къ бактеріальнымъ ядамъ. Спустя лишь нѣсколько мѣсяцевъ послѣ того, какъ Бушаръ провозгласилъ свою теорію на берлинскомъ конгрессѣ, появились, на разстояніи нѣсколькихъ дней другъ отъ друга, первыя работы, доказавшія возможность предохранить искусственнымъ путемъ лабораторныхъ животныхъ отъ дифтеритнаго и столбнячнаго токсиновъ. Тотчасъ же послѣ открытія этихъ ядовъ, ученые начали предохранять отъ нихъ различныхъ животныхъ, но сразу они наткнулись на очень большія препятствія, такъ какъ животныя въ концѣ концовъ худѣли и умирали отъ вприскиванія восходящихъ дозъ токсиновъ. Тогда К. Френкелю ⁴⁾ пришла мысль ослаблять ядовитое дѣйствіе дифтеритнаго яда помощью нагрѣванія до 60°. Независимо отъ него, ф. Берингъ и Китагато ⁵⁾ стали ослаблять столбнячный и дифтеритный яды дѣйствіемъ химическихъ веществъ и, главнымъ образомъ, трихлористымъ іодомъ. Животныя, выдержавшія ослабленные такой обработкой токсины, оказались способными выносить и неослаб-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 629; 1889, т. III, стр. 273.

²⁾ Berliner klin. Wochenschr., 1890.

³⁾ Ibid. 1890, № 11.

⁴⁾ Ibid. 1890, № 48.

⁵⁾ Deutsche Medici. Wochenschr. 1890, № 49.

ленные яды, впрыскиваемые во все болѣе и болѣе крупныхъ дозахъ. Посредствомъ такихъ приѣмовъ удалось сообщить животнымъ несомнѣнную и прочную невосприимчивость противъ бактеріальныхъ ядовъ.

Выработка способовъ предохраненія противъ бактеріальныхъ токсиновъ тотчасъ же повлекла за собою открытіе антитоксической способности крови животныхъ, получившихъ искусственную невосприимчивость противъ этихъ ядовъ. Всѣми признано и оцѣнено огромное значеніе этого великаго открытія, сдѣланнаго ф. Берингомъ, при содѣйствіи Китазато. Оно проложило новый путь въ наукѣ, оказавшійся плодотворнымъ во многихъ отношеніяхъ. Эрлихъ ¹⁾ примѣнилъ его къ предохраненію животныхъ отъ растительныхъ ядовъ: рицинь, абринъ и робинъ, что дало ему возможность выработать точные способы иммунизации и добыть очень важные результаты относительно невосприимчивости противъ токсиновъ вообще. Онъ въ то же время доказалъ, что животныя, предохраненныя отъ этихъ растительныхъ ядовъ, уже по своей природѣ близкихъ къ микробнымъ токсинамъ, получаютъ рѣзко выраженную антитоксическую способность крови.

Нѣсколько лѣтъ спустя открытіе антитоксиновъ могло быть распространено на змѣиный ядъ, выдѣленіе животнаго организма, представляющее сходный химическій составъ съ бактеріальными токсинами и съ растительными ядами, изслѣдованными Эрлихомъ, Физаликсомъ и Бертранъ ²⁾ и Кальметтъ ³⁾, независимо другъ отъ друга, выработали способы предохраненія противъ змѣйнаго яда и доказали существованіе антитоксической способности крови у иммунизированныхъ животныхъ.

Изслѣдованія, которыя мы перечислили вскользь, легли въ основу современныхъ знаній объ искусственной невосприимчивости противъ токсиновъ.

Было бы очень интересно узнать, могутъ-ли также и низшія животныя быть вакцинированы противъ ядовитыхъ веществъ, по отношенію къ которымъ они болѣе или менѣе чувствительны. Къ сожалѣнію, эта задача наталкивается, при ея изученіи, на очень большія препятствія. Мы неоднократно пытались ее разрѣшить при помощи различныхъ приѣмовъ. Имѣя въ виду, что рѣчные раки чувствительны къ змѣиному яду и къ ихтиотоксину

¹⁾ Deutsche Medici. Wochenschr. 1891, стр. 976 и 1218.

²⁾ C. r. de la Société de Biologie, 1894, стр. 111.

³⁾ Ibid., стр. 120, 204.

угриной крови, мы старались предохранить ихъ отъ этихъ ядовъ. Полученные результаты оказались однако столь непостоянными и даже противорѣчивыми, что мы не рѣшились извлечь изъ нихъ никакого опредѣленнаго вывода.

Даже низшія позвоночныя поддаются лишь съ очень большимъ трудомъ предохраненію отъ ядовъ. Въ моей лабораторіи дѣлались попытки иммунизировать лягушекъ противъ столбнячнаго яда, но всегда безуспѣшно. Кальметтъ и Делеардъ ¹⁾ получили болѣе опредѣленные результаты съ абриномъ. Лягушки, мало чувствительныя къ этому растительному токсину и далеко не обладающія по отношенію къ нему естественной невосприимчивостью, могли быть предохранены противъ дозъ абрина, смертельныхъ для непрехохраненныхъ лягушекъ. Но при этомъ упомянутые изслѣдователи должны были пускаться въ дѣло величайшую осторожность и дѣлать впрыскиванія яда не иначе какъ чрезъ значительныя промежутки времени. Кровь предохраненныхъ ими лягушекъ не только не оказалась антитоксичной противъ абрина, впрыснутаго мышамъ, но сохранила даже достаточное количество этого яда, чтобы причинить этимъ грызунамъ смертельное отравленіе. Этотъ опытъ говоритъ, конечно, противъ предположенія, что приобретенная невосприимчивость лягушекъ зависитъ отъ развитія въ ихъ жидкостяхъ специфической антитоксической способности; но онъ не въ состояніи разрѣшить вопроса окончательнымъ образомъ, такъ какъ всегда можно возразить, что кровь, ядовитая для мышей, могла бы быть, наоборотъ, антитоксической для лягушекъ, но что количество этого антитоксина недостаточно для нейтрализаціи всего абрина, присутствующаго въ крови. Необходимо поэтому предпринять новыя изслѣдованія въ этомъ направленіи.

Даже у высшихъ позвоночныхъ часто встрѣчаются очень большія затрудненія при предохраненіи ихъ противъ различныхъ токсиновъ. Особенно трудно получить искусственную невосприимчивость у маленькихъ млекопитающихъ, обнаруживающихъ большую чувствительность къ этимъ ядамъ. Какъ показали Вальяръ и ф.-Берингъ, ихъ можно предохранить при помощи постепенно возрастающихъ дозъ неизмѣненныхъ токсиновъ, но этотъ способъ требуетъ очень продолжительнаго времени и нерѣдко весьма рискованъ, что дѣлаетъ его очень непригоднымъ для практическаго примѣненія. Яды, которые дѣйствуютъ чрезъ посредство

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, т. X, стр. 683.

пищеварительныхъ путей, могутъ быть легче употреблены для предохраненія, какъ это было показано Эрлихомъ. Этотъ ученый оказался вынужденнымъ покинуть предохраненіе мышей помощью подкожнаго впрыскиванія рицина, вслѣдствіе изъясненій, развивавшихся на мѣстѣ прививки. Вслѣдствіе этого онъ прибѣгнулъ къ вакцинаціи чрезъ пищеварительные органы, способъ, давшій хорошіе результаты не только для рицина, но также и для абрина. Къ сожалѣнію, этотъ методъ можетъ быть употребленъ съ пользою только лишь для небольшого количества ядовъ.

Можно также предохранять млекопитающихъ, даже грызуновъ, употребляемыхъ въ лабораторіяхъ, каковы кролики и морскія свинки, при помощи малыхъ дозъ неизмѣннаго змѣннаго яда, но этотъ способъ очень труденъ и долженъ быть употребляемъ не иначе какъ съ величайшей осторожностью. Нужно начинать съ очень малыхъ дозъ, впрыскивать ихъ въ теченіе продолжительнаго времени и увеличивать количество яда не иначе какъ съ чрезвычайной постепенностью. Кальметтъ ¹⁾ измѣнилъ этотъ способъ посредствомъ введенія подъ кожу кусочковъ мѣла, пропитаннаго малыми количествами змѣннаго яда и окруженнаго слоемъ коллодія. При этихъ условіяхъ ядъ просачивается очень медленно и въ то же время непрерывно чрезъ коллодійную перепонку.

Крупныя млекопитающія, какъ бараны, быки, лошади, могутъ быть съ меньшимъ трудомъ предохраняемы противъ неизмѣненныхъ токсиновъ, но и въ этомъ случаѣ нужно поступать съ большою осторожностью. Саломонсенъ и Малсенъ ²⁾ описали подробно исторію лошади, которую они иммунизировали помощью дифтеритнаго яда. Кобытѣ вѣсомъ въ 665 килограммовъ, опи вначалѣ могли выпустить лишь 1 куб. сант. этого токсина, количества котораго увеличивались лишь крайне постепенно.

Въ виду всѣхъ этихъ трудностей, встрѣчаемыхъ при иммунизации токсинами неизмѣненными, въ настоящее время дѣло иммунизации животныхъ ведется совершенно иначе, все равно, преслѣдуются-ли при изготовленіи антитоксеновъ цѣли научныя или промышленныя. Начинаютъ иммунизировать животныхъ токсинами, ослабленными нагреваніемъ или химическими реактивами. Дифтеритный и тетаническій токсины, имѣющіе наиболѣе широкое примѣненіе въ дѣлѣ серотерапіи, подвергаются обыкно-

¹⁾ Le venin des serpents. Paris, 1896, стр. 54.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 316.

венно предварительному нагрѣванію до извѣстной температуры. Впервые этотъ методъ былъ употребленъ Френкелемъ¹⁾ при иммунизациі противъ дифтеріи, затѣмъ Вальяромъ²⁾ противъ столбняка.

Методъ этотъ заключается въ томъ, что животному вводятся массивныя дозы фильтрованныхъ культуръ, которыя были предварительно нагрѣты при температурахъ прогрессивно уменьшающихся, при 60°, затѣмъ при 55° и подъ конецъ при 50°; послѣ чего впрыскиваютъ негрѣтыя, фильтрованныя культуры, сохранившія свою токсичность, въ дозахъ все болѣе и болѣе возрастающихъ. Описанный нами только что методъ весьма удобенъ при иммунизациі небольшихъ животныхъ; когда приходится имѣть дѣло съ крупными млекопитающими, методъ этотъ значительно упрощается: въ продолженіе нѣкотораго времени вводятся животному токсины нагрѣтые до 60°, и затѣмъ ихъ замѣщаютъ токсинами, не подвергшимися предварительной обработкѣ.

Физаликсъ и Бертранъ³⁾ воспользовались аналогичнымъ методомъ при иммунизациі морскихъ свинокъ противъ змѣйнаго яда. Этотъ ядъ значительно труднѣе ослабляется нагрѣваніемъ, чѣмъ токсины дифтеритный и тетаническій, и поэтому его пришлось нагрѣть при 80°, чтобы сдѣлать его безвреднымъ для лабораторныхъ животныхъ. Обработанный такимъ образомъ змѣиный ядъ сообщаетъ животнымъ иммунитетъ, но иногда даже при указанной температурѣ онъ не теряетъ окончательно своей токсичности и можетъ вызвать у небольшихъ животныхъ разстройства, оканчивающіяся смертью. Въ виду этого Кальметтъ, заготавлиющій противозмѣиную сыворотку въ большихъ количествахъ, предпочитаетъ начинать иммунизацию животныхъ такимъ змѣинымъ ядомъ, который былъ подвергнутъ предварительно обработкѣ химическими продуктами.

ф.-Берингъ и Китазато⁴⁾ первые употребили треххлористый іодъ для вакцинаціі животныхъ противъ токсинновъ столбнячнаго и дифтеритнаго. Вначалѣ они впрыскивали треххлористый іодъ передъ тѣмъ какъ ввести токсины; впоследствии они стали вводить животному смѣсь этихъ двухъ тѣлъ, приготовленную *in vitro*. Роухъ предложилъ болѣе простой способъ, который въ то

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift., 1890, n° 48.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 225.

³⁾ C. r. de l'Acad. des Sc., 1894, 5 février. C. r. de la Soc. de Biologie, 1894, 10 février.

⁴⁾ Deutsche medicin. Wochenschrift, 1890, стр. 1145, 1245.

же время болѣе надеженъ и легче примѣнимъ на практикѣ, почему ему теперь повсюду и отдають предпочтеніе предъ другими. Способъ этотъ заключается въ томъ, что токсины тетанический и дифтеритный смѣшиваются съ жидкостью Люголя (растворъ іода въ іодистомъ калии). Въ малыхъ дозахъ іодъ нейтрализуетъ или ослабляетъ дѣйствіе токсиновъ, и вмѣстѣ съ тѣмъ самъ онъ легко переносится даже небольшими животными. Увеличивая мало-по-малу количество введенной смѣси и уменьшая въ послѣдней количество іода, можно легко достигнуть иммунизации животныхъ весьма чувствительныхъ и ввести значительныя количества чистаго токсина. Такимъ именно способомъ и удается иммунизировать свинокъ противъ весьма сильно дѣйствующаго тетаническаго токсина; этимъ же способомъ пользуются, когда желаютъ приготовить лошадей къ полученію неизмѣненныхъ токсиновъ. Въ продолженіе нѣкотораго времени, смотря по чувствительности лошади, послѣдней впрыскиваются токсины въ смѣси съ люголевской жидкостью. Когда лошадь достигла известной степени резистентности, ей можно безнаказанно ввести все болѣе и болѣе возрастающія дозы чистаго токсина, на этотъ разъ, неизмѣннаго.

Для иммунизации млекопитающихъ (свинки, кролики, собаки, лошади) противъ змѣйнаго яда, Кальметтъ также прибѣгаетъ къ яду, неизмѣнному подъ вліяніемъ химическихъ реактивовъ, но онъ поступаетъ нѣсколько иначе, чѣмъ нами только что было указано. Въ продолженіе нѣсколькихъ недѣль онъ впрыскиваетъ животнымъ возрастающія дозы яда, къ которому онъ прибавляетъ все меньшія и меньшія количества хлорноватистой извести въ растворѣ 1 : 60. Получивъ обработанный такимъ образомъ змѣинный ядъ, животныя дѣлаются способными выносить впрыскиванія чистаго змѣйнаго яда, въ дозахъ все болѣе и болѣе возрастающихъ.

Въ послѣднее время пробовали иммунизировать лошадей противъ микробныхъ токсиновъ, и особенно, противъ дифтеритнаго токсина, впрыскивая смѣсь токсина и соответствующаго антитоксина, или же впрыскивая сначала одно изъ этихъ веществъ, а вслѣдъ за нимъ другое. Бабешъ¹⁾ первый высказался въ пользу употребленія этой смѣси, какъ лучшаго способа для полученія прочнаго и продолжительнаго иммунитета. Вслѣдъ за нимъ другіе ученые, между которыми я упомяну Павловскаго

¹⁾ Bullet. de l'Acad. de Méd. Paris, 1895, т. XXXIV, стр. 216.

и МаксUTOва¹⁾, Палмирскаго и особенно Никанорова²⁾, занялись изученіемъ этого вопроса и получили результаты весьма благоприятные. Фон-Берингъ³⁾ находитъ этотъ способъ полезнымъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ. Такъ, для вакцинаціи свинокъ противъ тетаническаго токсина, онъ совѣтуетъ впрыскивать имъ смѣсь антитоксина съ избыткомъ токсина, неусредненнаго. Въ этомъ случаѣ ему легко удается иммунизировать этихъ животныхъ, въ то время какъ другіе способы иммунизации оказываются безсильными. Тѣмъ не менѣе, этотъ способъ не примѣняется въ обычной практикѣ иммунизации, и Ру, испытавшій его нѣсколько разъ, считаетъ его неудовлетворительнымъ.

Этотъ способъ иммунизации съ помощью смѣсей токсина и антитоксина, часто обозначаютъ подъ названіемъ способа иммунизации посредствомъ токсонивъ. Подъ этимъ именемъ Эрлихъ⁴⁾ разумѣетъ продуктъ, выработанный дифтеритной палочкой въ питательныхъ средахъ, продуктъ менѣе токсичный и дѣйствующій иначе, чѣмъ обыкновенный дифтеритный токсинъ, но въ то же время способный нейтрализовать антитоксинъ. Такое представленіе о токсинахъ у Эрлиха выработалось на основаніи наблюденнаго имъ весьма важнаго факта, заключающагося въ слѣдующемъ: если къ неоксичной, нейтральной смѣси дифтеритнаго токсина и антитоксина прибавить одну или даже нѣсколько смертельныхъ дозъ токсина, животное относится къ такой смѣси индифферентно. Для того чтобы вызвать у такого животнаго смерть посредствомъ отравленія, необходимо иногда прибавить болѣе 20 смертельныхъ дозъ токсина. Чтобы объяснить это парадоксальное явленіе, Эрлихъ предположилъ, что въ растворенныхъ продуктахъ дифтеритнаго bacilla заключаются два яда: настоящій токсинъ, обладающій весьма сильнымъ средствомъ къ антитоксину, затѣмъ токсонъ, обладающій менѣе сильнымъ средствомъ. Въ томъ случаѣ, когда къ недѣятельной смѣси продуктовъ дифтеритнаго bacilla и антитоксина — прибавляется новое количество этихъ продуктовъ, вновь прибавленный токсинъ, благодаря своему большому средству, замѣщаетъ токсонъ въ предидущемъ соединеніи. Въ результатѣ такимъ образомъ получается то, что въ смѣси, къ которой было прибавлено одна или нѣсколько смертельныхъ дозъ дифтеритнаго яда, свободнымъ ока-

¹⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1896, т. XXI стр. 485.

²⁾ О приготовленіи противодифтеритной сыворотки. С.-Петербургъ, 1897.

³⁾ Allgemeine Therapie der Infectiouskrankheiten, стр. 1093.

⁴⁾ Deutsche medicin. Wochenschr., 1898, стр. 597.

зывается только токсонъ, а весь токсинъ оказывается связаннымъ антитоксиномъ.

А въ виду того, что токсонъ самъ по себѣ весьма мало токсиченъ, животное при вспрыскиваніи его не представляетъ серьезныхъ разстройствъ. Мадсенъ ¹⁾ высказался въ пользу теоріи Эрлиха относительно дифтеритнаго токсона; по его изслѣдованіямъ, это вещество вызываетъ лишь медленное отравленіе, не производитъ ни некрозовъ, ни выпаденія волосъ, но образуетъ въ мѣстѣ впрыскиванія легкіе отеки и вызываетъ поздніе параличи. Чувствительныя животныя могутъ погибнуть отъ токсоновъ, но гораздо позже, чѣмъ въ случаѣ отравленія токсинами.

Ученики Эрлиха расширили понятіе о токсонахъ, перенеся его на другіе микробные яды. Такъ, Мадсенъ ²⁾ описалъ токсонъ тетаническаго яда — тетанолизинъ, по Эрлиху — который растворяетъ красные кровяные шарики. Нейссеръ и Вексбергъ ³⁾ допускаютъ присутствіе токсона въ ядѣ, вырабатываемомъ стафилококкомъ.

Эрлихъ различаетъ въ дифтеритномъ ядѣ также токсиды. Въ то время какъ токсонъ представляетъ продуктъ, выработанный самимъ дифтеритнымъ бациллою, токсиды (протоксиды и синтоксиды) представляютъ токсинъ, измѣненный помимо дѣйствія микроба. Токсиды не токсичны и обладаютъ сродствомъ къ антитоксину. По гипотезѣ Эрлиха, подъ вліяніемъ различныхъ факторовъ, молекула токсина можетъ легко потерять свою токсичную группу, способную отравить организмъ, т. е. группу токсифорную, и въ то же время сохранить свою группу гаптофорную, т. е. группу, входящую въ соединеніе съ антитоксиномъ. Токсиды представляютъ такимъ образомъ, по Эрлиху, не что иное, какъ гаптофорную группу дифтеритнаго токсина. По мнѣнію этого ученаго, токсиды способны нейтрализовать антитоксинъ и вызвать въ организмѣ образованіе этого послѣдняго, оставаясь сами по себѣ безвредными для животнаго. Въ способахъ иммунизации, предложенныхъ Бабешемъ и вышепоименованными русскими авторами, дѣло, значить, сводится, по мнѣнію Эрлиха и его учениковъ, къ иммунизации токсоидами.

Токсоны, оказывается, также способны вакцинировать противъ токсина и токсона, и способствовать образованію дифтеритнаго

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 425.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 568, 801.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVI, стр. 325.

апитоксина, активнаго по отношенію къ этимъ обоимъ ядамъ. Такъ, по крайней мѣрѣ, утверждаютъ Мадсенъ ¹⁾ и Дрейеръ ²⁾ въ сообщеніи, сдѣланномъ послѣднимъ на всемірномъ медицинскомъ конгрессѣ въ Парижѣ.

Благодаря различнымъ методамъ, которые мы только что вкратцѣ описали, можно достигнуть настоящей невосприимчивости по отношенію ко всевозможнымъ ядамъ бактеріальнымъ, растительнымъ и змѣинымъ. Напротивъ того, методы вакцинаціи, описанные въ восьмой главѣ и сообщающіе стойкій иммунитетъ по отношенію къ микробамъ, неспособны у животныхъ, такимъ образомъ вакцинированныхъ, вызвать иммунитетъ по отношенію къ соответствующимъ токсинамъ. Животныя, отлично иммунизированные противъ различныхъ микробовъ и способныя выносить безъ вреда огромныя дозы культуръ, оказывались совершенно неспособными вынести минимальную смертельную дозу яда. Отсюда слѣдовало заключить, что невосприимчивость по отношенію къ токсинамъ могла быть достигнута только для нѣкоторыхъ изъ ихъ представителей. Вотъ почему попытку ф. Беринга получить у животныхъ иммунитетъ по отношенію къ холерному токсину слѣдуетъ разсматривать какъ важный шагъ впередъ. До ф. Беринга не разъ удавалось иммунизировать различныхъ животныхъ, и весьма недурно, противъ холернаго вибриона, но дѣло именно въ томъ, что эти животныя, даже отлично иммунизированные, не въ состояніи были противостоять холерному токсину. По совѣту ф. Беринга, его ученикъ, Рансомъ ³⁾, предпринялъ иммунизацию свинокъ, принявъ за исходный матеріалъ не микробныя культуры, живыя или мертвыя, какъ это часто дѣлалось и до него, а исключительно фильтраты, полученные отъ культуръ и освобожденные такимъ образомъ отъ тѣлъ вибрионовъ. Съ этой цѣлью пришлось приготовить фильтраты настолько токсичные, чтобы они были въ состояніи отравить контрольныхъ свинокъ, невакцинированныхъ. Результаты изслѣдованій Рансома вполне оправдали его ожиданія, его свинки оказались весьма хорошо иммунизированными противъ холернаго яда. Опъ однако ошибся, предположивъ, что во всѣхъ случаяхъ приобретенной невосприимчивости по отношенію къ Коховскому вибриону нужно усматривать въ сущности апитоксическій иммунитетъ. Изслѣ-

¹⁾ C. r. du Congrès international de Médecine de Paris, Section de bactériologie et de parasitologie, 1901, стр. 40.

²⁾ Ibid., стр. 45; Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 250.

³⁾ Deutsche medicinische Wochenschr., 1895, n° 29.

дованія, произведенныя въ Пастеровскомъ Институтѣ¹⁾, подтвердили факты, сообщенные Рансомомъ, но привели къ совершенно иной ихъ интерпретаціи. Эти изслѣдованія показали, что невосприимчивость по отношенію къ вибрионамъ ничего общаго не имѣетъ съ невосприимчивостью по отношенію къ ихъ токсину, и что въ данномъ случаѣ мы имѣемъ дѣло съ двумя сортами приобретеннаго иммунитета. Вакцинація при помощи тѣлъ микробовъ позволяетъ животному противостоятъ противъ инфекціи вибрионами, но нисколько не предохраняетъ его противъ токсина. Напротивъ, животное, получившее иммунитетъ по отношенію къ раствореннымъ продуктамъ, освобожденнымъ отъ микробовъ, тѣмъ же самымъ приобретаетъ иммунитетъ и по отношенію къ холерному токсину, и по отношенію къ холерной инфекціи. Правда, животное, которому вводятся цѣльныя культуры или даже тѣла вибрионовъ, получаетъ вмѣстѣ съ послѣднимъ и холерный токсинъ, но при этихъ условіяхъ этотъ токсинъ неспособенъ вызвать антитоксическій иммунитетъ; присутствіе вибрионовъ является какъ будто факторомъ, мѣшающимъ проявленію этого иммунитета.

Вскорѣ послѣ этого А. Вассерманъ²⁾ доказалъ, что это явленіе наблюдается также на піоціаническомъ бациллѣ. Впрыскивая морскимъ свинкамъ цѣльныя культуры этого микроба, онъ послѣднимъ сообщилъ иммунитетъ исключительно по отношенію къ инфекціи, между тѣмъ какъ впрыскиваніе этихъ самыхъ культуръ, освобожденныхъ отъ тѣлъ микробовъ при помощи фильтраціи, позволяетъ животнымъ такимъ образомъ иммунизированнымъ, противостоятъ одновременно и противъ піоціаническаго токсина, и противъ перитонита, вызываемаго впрыскиваніемъ живыхъ микробовъ. Этотъ двойной иммунитетъ былъ констатированъ у лабораторныхъ животныхъ также по отношенію къ тифозной палочкѣ и къ нѣкоторымъ другимъ микробамъ.

Во время иммунизациі животныхъ противъ токсиновъ, можно наблюдать рядъ явленій, болѣе или менѣе постоянныхъ; въ числѣ послѣднихъ особенно слѣдуетъ отмѣтить повышеніе температуры, мѣстную реакцію и измѣненія, происходящія въ сокахъ организма.

Лихорадка составляетъ общее явленіе во время вакцинаціи млекопитающихъ. Послѣ впрыскиванія токсиновъ почти всегда

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1906. T. X. стр. 257. Metchnikoff, Roux et Salimbeni: Toxine et antitoxine cholériques.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1896, т. XXII, стр. 312.

наблюдается гипертермія; ея продолжительность, равно какъ и интензивность, бываютъ весьма различны, и она нисколько не вліяетъ на результатъ вакцинаціи. Въ виду весьма крупныхъ колебаній, отмѣченныхъ въ этомъ отношеніи, пришлось отказаться отъ формулировки какой-бы то ни было законности.

Мѣстная реакція также весьма часто наблюдается во время вакцинаціи, на это явленіе обратилъ особенно вниманіе ф. Берингъ¹⁾. Совмѣстно со своими сотрудниками этотъ ученый замѣтилъ, что нормальныя лошади, которымъ вводятся подъ кожу малыя или крупныя дозы тетаническаго токсина, не даютъ эксудата въ мѣстѣ впрыскиванія. Совершенно то же наблюдается у лошадей, которыя погибаютъ отъ отравленія или же выздоравливаютъ. Напротивъ того, у лошадей, находящихся въ періодѣ иммунизации и подвергающихся время отъ времени впрыскиванію возрастающихъ дозъ токсина, всегда наблюдается припухлость въ мѣстѣ впрыскиванія. Берингъ приписываетъ это различіе тому, что живые элементы, способствующіе образованію эксудата въ подкожной клѣтчаткѣ, обнаруживаютъ вначалѣ нечувствительность къ тетаническому яду, эта чувствительность наступаетъ только во время вакцинаціи и выражается появленіемъ видимой реакціи. Мы полагаемъ, что это явленіе съ большей вѣроятностью можно объяснить тѣмъ, что отрицательная химіотаксія элементовъ, принимающихъ участіе въ этомъ воспалительномъ эксудативномъ процессѣ, уступаетъ мѣсто химіотаксії положительной. Клѣтки въ самомъ началѣ не реагируютъ вовсе не потому, что онѣ нечувствительны къ токсину, а скорѣе потому, что онѣ слишкомъ чувствительны. Во время ихъ вакцинаціи, онѣ постепенно успѣваютъ привыкнуть къ яду, что и выражается появленіемъ нормальной воспалительной реакціи. Это объясненіе гармонируетъ вполне съ тѣмъ общезвѣстнымъ фактомъ, что въ періодѣ вакцинаціи вообще, и въ періодѣ вакцинаціи противъ токсиновъ въ частности, въ крови наблюдается весьма часто болѣе или менѣе ясно выраженный гиперлейкоцитозъ. Извѣстно, что это явленіе гиперлейкоцитоза является наиболѣе рѣзкимъ проявленіемъ положительной химіотаксії лейкоцитовъ. Правда, по этому вопросу не установилось еще въ литературѣ абсолютнаго единогласія. Безрѣдка²⁾ въ одной изъ работъ, посвященныхъ этому вопросу, высказывается весьма опредѣленно: „во время

¹⁾ Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten, стр. 1052.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, T. XII, стр. 318.

иммунизациі козы противъ дифтеритнаго токсина, у нея всегда наблюдается значительная реакція, то въ самомъ началѣ иммунизациі, то въ болѣе поздней стадіи, а главнымъ образомъ, въ первые часы вслѣдъ за впрыскиваніемъ“ (стр. 322). Никола и Курмонъ ¹⁾ заявляютъ въ работѣ, сдѣланной по тому же вопросу, „что гиперлейкоцитозъ не необходимъ при иммунизациі“. Между тѣмъ, просматривая опыты этихъ авторовъ, поставленные на лошадахъ, иммунизированныхъ противъ дифтеритнаго токсина, легко убѣдиться, что число бѣлыхъ шариковъ въ ихъ наблюденіяхъ часто значительно превышало норму. Кромѣ того, они нѣсколько разъ наблюдали въ мѣстѣ впрыскиванія образованіе опухолей, окапчивающихся нагноеніемъ. Въ этихъ условіяхъ нѣтъ возможности отрицать участія, принимаемаго лейкоцитами въ дѣлѣ вакцинаціи. Спустя нѣкоторое время Никола, Курмонъ и Пра ²⁾ опубликовали новую работу, въ которой они старались подтвердить высказанное ими раньше мнѣніе о бесполезности гиперлейкоцитоза при вакцинаціи противъ дифтеритнаго яда. Сообщая детали своихъ опытовъ, сдѣланныхъ на разныхъ видахъ животныхъ, они особенно подчеркиваютъ тѣ условія, при которыхъ имъ не удалось наблюдать гиперлейкоцитоза. „Начальная доза была всегда весьма мала, къ нимъ прибавлялась жидкость Люголя, чтобы ослабить ихъ дѣйствіе: мы увеличивали дозы весьма осторожно, такъ какъ это одно изъ необходимыхъ условій, позволяющихъ избѣгнуть колебаній въ числѣ лейкоцитовъ и въ то же время получить скоро хорошій антитоксинъ“ (I. с. стр. 974). Эти особыя предосторожности, которыя слѣдуетъ принимать, чтобы не наблюдать гиперлейкоцитоза, лучше всего доказываютъ, что это — явленіе обычное въ періодъ вакцинаціи.

Само собою разумѣется, что впрыскивая весьма малыя дозы токсина и производя эти впрыскиванія весьма осторожно, можно добиться того, чтобы уменьшить или даже совсѣмъ устранить наплывъ лейкоцитовъ: но это нисколько не говоритъ противъ важной роли, которую играетъ при вакцинаціи лейкоцитарная реакція.

Можно только сказать, что въ особыхъ условіяхъ, указанныхъ авторами, количество лейкоцитовъ можетъ быть не особенно сильно увеличено въ циркулирующей крови; и когда внимательно читаешь ихъ протоколы опытовъ, легко убѣждаешься въ томъ,

¹⁾ Archives de médecine expérimentale, 1897. T. IX, стр. 770.

²⁾ Journal de physiologie et de pathologie générales, 1900, T. II, стр. 973.

что, несмотря на всѣ принятыя ими предосторожности, имъ никакъ не удавалось устранить гиперлейкоцитозъ. И дѣйствительно, во всѣхъ тѣхъ случаяхъ, гдѣ имъ приходилось считать число шариковъ нѣсколько разъ въ день, они констатировали ясно выраженное увеличеніе числа бѣлыхъ шариковъ. Замѣтимъ по этому поводу, что Саломонсенъ и Мадсенъ наблюдали у своей лошади, иммунизированной противъ дифтеритнаго токсина, частое появленіе припухлости и даже абсцессы. Въ большинствѣ случаевъ, гной былъ стерильный, изъ чего съ большою вѣроятностью можно заключить, что бѣлые шарики попали въ мѣсто впрыскиванія въ силу дѣйствія, оказываемаго на нихъ дифтеритнымъ токсиномъ.

Самое важное, безъ сомнѣнія, явленіе, наблюдаемое у животныхъ, вакцинированныхъ противъ токсиновъ и ядовъ, заключается въ томъ, что кровь этихъ животныхъ и всѣ ихъ жидкости, вообще, приобрѣтаютъ антитоксическія свойства.

Это явленіе было въ первый разъ констатировано, какъ извѣстно, ф. Берингомъ и Китазато ¹⁾ въ крови кроликовъ, иммунизированныхъ противъ столбняка. Смѣсь крови этихъ послѣднихъ, или одной только кровяной сыворотки, съ болѣе, нежели смертельной дозой токсина, при впрыскиваніи животнымъ, не производила на нихъ никакого вреднаго дѣйствія. Въ своихъ первыхъ опытахъ ф. Берингъ и Китазато сохраняли смѣсь въ продолженіе 24 часовъ *in vitro* прежде, чѣмъ ее впрыснуть животному. Впослѣдствіи они убѣдились, что эта предосторожность бесполезна, и что можно получить такіе же точно хорошіе результаты, впрыскивая въ одно время и сыворотку отъ животныхъ иммунизированныхъ, и токсинъ, все равно, будетъ ли это впрыскиваніе сдѣлано въ одно мѣсто или въ разныя мѣста животнаго тѣла. Это открытіе было тотчасъ же примѣнено авторами при дифтеритѣ, затѣмъ оно было подтверждено для дифтеритнаго и тетаническаго токсиновъ цѣлымъ рядомъ другихъ ученыхъ.

Въ теченіе пѣкотораго времени довольствовались тѣмъ, что иммунизировали маленькихъ лабораторныхъ животныхъ, на которыхъ можно было убѣдиться, что сыворотка ихъ обладаетъ антитоксическими свойствами. Позднѣе, стали иммунизировать крупныхъ животныхъ, главнымъ образомъ лошадей, съ цѣлью полученія въ большомъ количествѣ противотетанической и противодифтеритной сыворотокъ для терапевтическихъ цѣлей.

¹⁾ Deutsche medicinische Wochenschrift, 1890. n° 49, стр. 1113.

При производствѣ этихъ работъ удалось установить нѣкоторыя особенности, присущія антитоксическимъ жидкостямъ. Сначала задались было цѣлью очистить кровяную сыворотку отъ всякой ненужной примѣси, въ надеждѣ получить возможно болѣе чистый антитоксинъ. Но скоро пришлось отъ этого отказаться, такъ какъ полученіе въ чистомъ видѣ антитоксина оказалось невозможнымъ. Дѣло въ томъ, что антитоксинъ — вещество не кристаллизующееся, химическій составъ его неизвѣстенъ и, кромѣ того, онъ неразрывно связанъ съ бѣлковыми веществами сыворотки. Принято разсматривать антитоксины какъ вещества бѣлковаго характера, но доказать это нагляднымъ образомъ до сихъ поръ не удалось. Такъ, ф. Берингъ ¹⁾, занимавшійся этимъ вопросомъ совместно съ Кнорромъ, рѣшительно высказывается противъ бѣлковаго характера противотетаническаго антитоксина. Эти ученые замѣтили, что, если подвергнуть діализу противотетаническую сыворотку, то активное вещество проходитъ черезъ животную перепонку, а между тѣмъ ни одна изъ характерныхъ реакцій на альбуминъ не даетъ положительныхъ результатовъ съ діализатомъ. Правда, этотъ отрицательный аргументъ самъ по себѣ еще недостаточенъ, чтобы можно было съ увѣренностью отрицать бѣлковый характеръ антитоксина. Когда Ненцкій и Зиберъ ²⁾ попытались получить характерныя реакціи на бѣлокъ съ пищеварительнымъ сокомъ *Nerpenthes* (общеизвѣстное насѣкомоядное растеніе), они потерпѣли неудачу; но достаточно было сконцентрировать сокъ въ пустомъ пространствѣ, чтобы тотчасъ же получить характерныя реакціи съ искусственной кислотой, съ желѣзистосинеродистою солью и съ реактивомъ Милона.

Антитоксическія вещества сыворотокъ могутъ быть осаждены вмѣстѣ съ глобулинами, они отличаются довольно значительной резистентностью по отношенію къ физическимъ и химическимъ агентамъ. Въ этомъ отношеніи они напоминаютъ агглютинины, фиксаторы и преципитины, о которыхъ рѣчь была выше, и рѣзко отличаются отъ цитазъ. Антитоксины выдерживаютъ хорошо температуры, при которыхъ цитазы уничтожаются; ихъ можно ослабить только нагрѣваніемъ при 60° — 65° и выше. Антитоксины болѣе устойчивы, чѣмъ токсины тетаническій и дифтеритный, но онѣ легче поддаются измѣненіямъ, чѣмъ токсины холерный.

¹⁾ Die praktischen Ziele der Blutserumtherapie, Leipzig, 1892, стр. 52.

²⁾ Zeitschrift f. physiologische Chemie, 1901. Т. XXXII, стр. 318.

пціанической и яды. Въ сухомъ видѣ и въ отсутствіи свѣта и воздуха, они сохраняются очень долго, почти не претерпѣвая измѣненій. Это свойство очень цѣнно на практикѣ.

Антитоксины, равно какъ и фиксаторы и агглютинины, представляютъ вещества гуморальныя, въ тѣсномъ смыслѣ этого слова. Они находятся не только въ сывороткѣ, но и въ плазмѣ циркулирующей крови, равно какъ и въ плазмѣ лимфы и эксудатовъ. Вальаръ и Ру¹⁾ наблюдали, что серозная отечная жидкость, не заключающая форменныхъ элементовъ, полученная отъ кроликовъ, вакцинированныхъ противъ тетаническаго токсина, такъ же не антитоксична, какъ и сама кровь. Даже водянистая влага животнаго очень сильно иммунизированнаго обладаетъ антитоксическими свойствами, хотя и въ болѣе слабой степени. Напротивъ того, слюнная жидкость и моча обнаруживаютъ весьма слабо выраженныя антитоксическія свойства, даже у животныхъ гипериммунизированныхъ противъ тетаническаго токсина. Молоко довольно богато антитоксиномъ, какъ это было впервые доказано Эрлихомъ²⁾, хотя и менѣе, чѣмъ кровь. По вычисленіямъ Эрлиха и Вассермана³⁾, молоко содержитъ отъ пятнадцати до тридцати разъ меньше дифтеритнаго антитоксина, чѣмъ кровь того же самаго животнаго. Гной всегда обнаруживалъ менѣе сильно выраженныя антитоксическія свойства, чѣмъ кровь и кровяная сыворотка. На основаніи данныхъ Ру и Вайара⁴⁾ (I. с. стр. 82), гной кроликовъ, вакцинированныхъ противъ тетаническаго токсина, отъ шести до восьми разъ менѣе антитоксиченъ, чѣмъ кровяная сыворотка. У противодифтеритной лошади Саломонсена и Мадсена осадокъ гнойныхъ клѣтокъ оказался почти вдвое менѣе антитоксиченъ, чѣмъ кровь.

Животныя могутъ не быть чувствительны къ данному яду, и тѣмъ не менѣе быть въ состояніи вырабатывать антитоксины; этотъ фактъ наблюдался для токсиновъ дифтеритнаго и тетаническаго. Такъ, Вальаръ⁵⁾ установилъ, что курица, обладающая естественной невосприимчивостью къ столбняку, послѣ одного или нѣсколькихъ впрыскиваній тетаническаго токсина, даетъ сыворотку съ ясно выраженными противотетаническими свой-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, T. VII, стр. 81.

²⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1892, T. XII, стр. 183.

³⁾ Ibid., 1894, T. XVIII, стр. 248.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, T. XI, стр. 324.

⁵⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1891, стр. 462; Annales de l'Institut Pasteur, 1892, T. VI, стр. 229.

ствами. Вальаръ замѣтилъ также, что яичный бѣлокъ такихъ куръ нисколько не антитоксиченъ, въ то время какъ жидкости ихъ организма обладаютъ антитоксическими свойствами. Антитоксинъ относится, очевидно, въ данномъ случаѣ иначе, чѣмъ это наблюдается для молока млекопитающихъ. Съ другой стороны, Клемпереръ ¹⁾ наблюдалъ, что желтокъ яйца курицы, которымъ дѣлались впрыскиванія тетаническаго токсина, приобретаетъ черезъ нѣкоторое время рѣзко выраженныя антитоксическія свойства.

Антитоксины, присутствіе которыхъ констатируется главнымъ образомъ въ жидкостяхъ организма и только въ слабой степени въ клѣткахъ, дѣйствуютъ на токсины. Но каковъ характеръ этого дѣйствія? Вопросъ этотъ весьма важенъ съ точки зрѣнія ученія приобретенной невосприимчивости противъ токсиновъ вообще, и онъ былъ предметомъ многочисленныхъ изслѣдованій. Въ первой своей работѣ, сдѣланной совмѣстно съ Китазато, ф. Бернингъ (D. med. Woch., 1890, стр. 1113) высказывается по этому вопросу слѣдующимъ образомъ: „кровь кролика, иммунизированнаго противъ столбняка, обладаетъ способностью уничтожить тетаническій токсинъ“. Эта идея объ уничтоженіи токсина должна была естественно первая явиться въ голову, и она тотчасъ же была принята большинствомъ ученыхъ. Но съ тѣхъ поръ въ литературѣ накопилось много фактовъ, которые не согласуются съ представленіемъ объ уничтоженіи токсиновъ антитоксинами. Тиццони ²⁾ первый обратилъ вниманіе на то, что явленія, наблюдаемыя у животныхъ, иммунизируемыхъ тетаническимъ токсиномъ и антитоксиномъ, находятся въ противорѣчій съ теоріей уничтоженія. Независимо отъ него, Бухнеръ ³⁾, опираясь на наблюденные имъ факты, высказался въ пользу того предположенія, что антитоксинъ не дѣйствуетъ непосредственно на токсинъ, а дѣйствуетъ исключительно на живыя клѣтки организма, предохраняя ихъ такимъ образомъ отъ интоксикаціи. Въ числѣ аргументовъ, приводимыхъ въ пользу этого взгляда, Бухнеръ главнымъ образомъ ссылается на то, что смѣсь тетаническаго токсина и противотетанической сыворотки производитъ различный эффектъ на животныхъ разныхъ видовъ. Извѣстно, что морскія свинки болѣе чувствительны къ тетанусу, чѣмъ мыши. Чтобы вызвать смертель-

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie, 1893. T. XXI, стр. 371.

²⁾ Berliner Klin. Wochenschr., 1893, стр. 1266.

³⁾ Münchener medic. Wochenschr., 1893, стр. 480.

ное отравленіе тетаническимъ токсиномъ, абсолютное количество послѣдняго должно быть больше, чѣмъ это нужно для мыши. Но если принять во вниманіе разницу въ вѣсѣ этихъ животныхъ, то условія совершенно мѣняются. Такъ, чтобы убить тетаническимъ ядомъ свинку, вѣсящую въ двадцать разъ больше мыши, достаточно впрыснуть этой свинкѣ дозу, не превышающую во всякомъ случаѣ десятикратную смертельную дозу для мыши. Бухнеръ приготовляетъ смѣсь тетаническаго токсина и антитоксина въ такой пропорціи, чтобы она не могла вызвать у мыши никакихъ тетаническихъ явленій или, въ крайнемъ случаѣ, чтобы она вызвала явленія нерѣзкія и скоропереходящія. Если теорія непосредственнаго дѣйствія антитоксина на токсинъ вѣрна, то въ указанной смѣси токсинъ долженъ быть почти нацѣло нейтрализованъ антитоксиномъ. А между тѣмъ, когда Бухнеръ впрыскиваетъ эту самую смѣсь, нисколько ея не измѣняя, свинкѣ, то онъ вызываетъ у послѣдней характерный столбнякъ. Очевидно, въ смѣси часть токсина осталась въ свободномъ состояніи, и присутствіе ея обнаружено свинкой въ виду ея бѣльшей чувствительности къ данномъ токсину. Этотъ опытъ Бухнера былъ провѣренъ нѣкоторыми другими учеными. Опыты Ру и Вальбара ¹⁾ говорятъ въ томъ же направленіи. Одна и та же смѣсь тетаническаго токсина и сыворотки, которая легко переносится нормальными свинками, вызываетъ типическій столбнякъ у свинокъ совершенно здоровыхъ такого же вѣса, но подвергшихся раньше иммунизации противъ вибриона Массая.

Въ другой серіи опытовъ, эти ученые впрыснули свинкамъ весьма большое количество противотетанической сыворотки, „способное иммунизировать ихъ много тысячъ разъ“, и вскорѣ послѣ этого — смертельную дозу тетаническаго токсина. Оказалось, что нормальныя свинки вполнѣ оправились въ то время, какъ нѣкоторыя изъ свинокъ, которымъ были одновременно введены продукты другихъ микробовъ, заболѣли тетанусомъ. Аналогичные опыты были сдѣланы съ дифтеритнымъ токсиномъ и противодифтеритной сывороткой, и результаты получились тѣ же. Изъ этихъ опытовъ Ру заключилъ, что „антитоксины дѣйствуютъ на клѣтки“. Противъ предположенія о разрушеніи токсиновъ антитоксинами, по мнѣнію Ру, говоритъ также результатъ нагрѣванія смѣси этихъ обоихъ веществъ. По предложенію Ру, Кальметтъ ²⁾ при-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1894. T. VIII, стр. 724.

²⁾ Le venin des serpents, стр. 58.

готовилъ смѣсь змѣйнаго яда и противозмѣиной сыворотки такимъ образомъ, чтобы смѣсь была недѣятельна; будучи нагрѣта до 68° въ продолженіе пяти минутъ, послѣдняя сдѣлалась токсичной: впрыснутая здоровой свинкѣ, она ее убила, такъ же какъ если бы былъ впрыснутъ чистый змѣиный ядъ; объясняется это тѣмъ, что въ смѣси, нагрѣтой до 68°, антитоксическое дѣйствіе было уничтожено; что касается токсина, то онъ остался безъ измѣненія при этой температурѣ. Подобный же результатъ получилъ Вассерманнъ¹⁾, экспериментируя надъ піоціаническимъ токсиномъ. Этотъ послѣдній противостоитъ еще лучше высокой температурѣ, чѣмъ змѣиный ядъ, а между тѣмъ соотвѣтствующій антитоксинъ разрушается при тѣхъ же условіяхъ, что и другіе антитоксины. Вассерманнъ воспользовался этими свойствами; онъ смѣшалъ піоціаническій токсинъ съ антитоксической сывороткой, разбавилъ смѣсь двойнымъ количествомъ воды и подвергъ ее кипяченію. Обработанная такимъ образомъ смѣсь, бывшая совершенно безвредной для свинки до начала опыта, послѣ кипяченія оказалась смертельной, въ виду разрушенія антитоксина.

Приведенные опыты доказываютъ, что для объясненія дѣйствія антитоксина на токсинъ, не можетъ быть рѣчи о настоящемъ разрушеніи послѣдняго, съ чѣмъ впрочемъ согласились ф. Берингъ и Эрлихъ. Что касается проявленія токсическаго дѣйствія змѣйнаго яда, послѣ нагрѣванія смѣси его съ антитоксиномъ, то какъ на это указалъ Ру еще въ 1894 году на всемірномъ конгрессѣ въ Будапештѣ, явленіе это можно объяснить тѣмъ, что, если эти два вещества и вступаютъ во взаимное соединеніе, то послѣднее должно быть во всякомъ случаѣ очень непрочное. Это замѣчаніе можетъ быть отнесено и къ опыту Вассермана. Такимъ образомъ въ настоящее время огромное большинство ученыхъ, чтобы не сказать — всѣ, того мнѣнія, что антитоксинъ даетъ съ токсиномъ соединеніе безвредное и непрочное, способное разложиться на свои составные элементы подъ вліяніемъ нагрѣванія и нѣкоторыхъ другихъ факторовъ. Исслѣдованія, произведенныя надъ дѣйствіемъ антитоксиновъ *in vitro*, въ значительной степени способствовали утверженію этого мнѣнія.

Еще опыты Дени и ванъ-де-Вельда²⁾ говорили въ пользу

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXII, стр. 263.

²⁾ La Cellule, 1896, т. XI, стр. 359. Annales de l'Institut Pasteur, 1886, т. X, стр. 580.

непосредственнаго дѣйствія нѣкоторыхъ антитоксиновъ на токсины. Эти ученые констатировали, что сыворотка животныхъ, вакцинированныхъ противъ стафилококка, способна нейтрализовать *in vitro* токсинъ, который ванъ де Вельдъ назвалъ лейкоцидиномъ. Если къ каплѣ кроличьяго эксудата прибавить немного лейкоцидина, бѣлые кровяные шарики быстро растворяются, сохраняя только ядро. Когда Дени и ванъ де Вельдъ приготовили *in vitro* смѣсь лейкоцитовъ, лейкоцидина и противолейкоцидиновой сыворотки, бѣлые шарики оставались неприкосновенными въ продолженіе долгаго времени. Дѣйствіе лейкоцидина, очевидно, было парализовано присутствіемъ соответствующаго антитоксина. Эти наблюденія были провѣрены Байлемъ ¹⁾ и другими учеными и распространены на нѣкоторые другіе бактеріальные токсины. Такъ, піоціаническій бациллъ вырабатываетъ также лейкоцидинъ, который убиваетъ бѣлые шарики и растворяетъ ихъ содержимое ²⁾. Чтобы облегчить опыты надъ лейкоцитарными ядами и соответствующими антитоксическими сыворотками, Нейссеръ и Вексбергъ ³⁾, работавшіе во франкфуртскомъ институтѣ экспериментальной терапіи, придумали способъ, позволяющій наблюдать явленія разрушенія лейкоцитовъ и антитоксическое дѣйствіе—въ пробиркахъ, не прибѣгая къ микроскопическому изслѣдованію. Они для этой цѣли воспользовались наблюденіемъ, сдѣланнымъ Эрлихомъ и заключающимся въ томъ, что живые форменные элементы раскисляютъ метиленовую синьку и такимъ образомъ ее обезцвѣчиваютъ. Они вводятъ въ пробирки лейкоциты изъ асептическихъ эксудатовъ и сверху наливаютъ слабый растворъ (2⁰/₀) метиленовой синьки. Чтобы помѣшать новому окисленію красящаго вещества кислородомъ воздуха, поверхность жидкости заливается слоемъ жидкаго парафина. Если лейкоциты живы, нижній слой синьки черезъ нѣкоторое время (спустя приблизительно два часа) раскрашивается; если же лейкоциты убиты, раскрашиваніе не происходитъ. Если къ смѣси лейкоцитовъ и красящаго вещества прибавить одного лейкоцидина или лейкоцидина и противолейкоцидинной сыворотки, то можно наблюдать невооруженнымъ глазомъ не только явленія при этомъ происходящія, а также составить себѣ понятія объ относительномъ количествѣ заключающихся въ смѣси яда и противоядія.

¹⁾ Archiv für Hygiene, 1897, т. XXX, стр. 349.

²⁾ Geoprienskiift. Annales de l'Institut Pasteur. 1899. т. XIII, стр. 239.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901. т. XXXVI, стр. 330.

Всѣ эти изслѣдованія оставляютъ внѣ сомнѣнія тотъ фактъ, что антитоксинъ дѣйствуетъ непосредственно на лейкоцидинъ. Аналогичные факты были наблюдаемы и по отношенію къ нѣкоторымъ другимъ органическимъ ядамъ и ихъ антитоксинамъ. Вскорѣ послѣ сдѣланнаго Дени и ванъ де Вельдомъ изслѣдованія относительно антилейкоцидина, Кантакъ сообщилъ въ лондонскомъ физиологическомъ обществѣ, что ему удалось, помощью противозмѣнной сыворотки, помѣшать свертывающему дѣйствию яда кобры на кровь. Но изъ всѣхъ опытовъ, произведенныхъ съ цѣлью доказать непосредственное дѣйствіе антитоксина на токсинъ, наиболѣе важными въ этомъ отношеніи являются опыты Эрлиха¹⁾. Этотъ ученый обратился къ рицину, который, какъ доказали изслѣдованія Коберта, обладаетъ способностью агглютинировать красные кровяные шарики, въ чемъ легко можно убѣдиться на опытахъ *in vitro*. Если въ пробирки, заключающія красные шарики, прибавить немного рицина, шарики собираются въ кучки, падаютъ на дно пробирки, а жидкость дѣлается совершенно прозрачной. Приливая все болѣе и болѣе возрастающія количества противорициновой сыворотки въ пробирки, заключающія смѣсь крови и рицина, Эрлихъ замѣтилъ, что малыя дозы антирицина замедляютъ выпаденіе въ видѣ осадка красныхъ шариковъ, а крупныя дозы совершенно мѣшаютъ этому выпаденію. Эрлихъ изслѣдовалъ, въ какой пропорціи слѣдовало смѣшать рицинъ и антирицинъ, чтобы замедлить или помѣшать отравленію животныхъ, и онъ былъ не мало удивленъ, когда увидѣлъ, что между явленіями, происходящими въ живомъ организмѣ и тѣми, которыя наблюдаются *in vitro*, существуетъ полный параллелизмъ.

Ближайшее знакомство съ антицитотоксинами, о которыхъ была рѣчь въ пятой главѣ, позволило также изучить дѣйствіе антитоксиповъ *in vitro*. Первые изслѣдованія въ этомъ направленіи были сдѣланы Камю и Глеемъ, а также Косселемъ относительно дѣйствія антитоксической сыворотки, приготовленной противъ ихтиотоксина угриной крови. Впослѣдствіи это явленіе было неоднократно наблюдено на антигемолитинахъ и антиспермотоксинахъ. Точно также дѣйствуютъ и противодіастазическія сыворотки *in vitro*, и такъ какъ ихъ образъ дѣйствія можетъ быть обнаруженъ помощью растворимыхъ ферментовъ въ присутствіи неорганизованныхъ веществъ, каковы—желатина и казенъ.

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1897, т. XV, стр. 41.

Влияние температуры на растворимость ионных соединений в воде было исследовано в 1897 г. Клинше и в 1897 г. Форшманом. Результаты их исследований приведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что растворимость ионных соединений в воде зависит от температуры. В то время как растворимость некоторых соединений увеличивается с повышением температуры, растворимость других уменьшается. Это объясняется тем, что растворимость зависит от энергии активации процесса растворения. Если энергия активации положительна, то растворимость увеличивается с повышением температуры. Если же энергия активации отрицательна, то растворимость уменьшается с повышением температуры. В то время как растворимость некоторых соединений увеличивается с повышением температуры, растворимость других уменьшается. Это объясняется тем, что растворимость зависит от энергии активации процесса растворения. Если энергия активации положительна, то растворимость увеличивается с повышением температуры. Если же энергия активации отрицательна, то растворимость уменьшается с повышением температуры.

В то время как растворимость некоторых соединений увеличивается с повышением температуры, растворимость других уменьшается. Это объясняется тем, что растворимость зависит от энергии активации процесса растворения. Если энергия активации положительна, то растворимость увеличивается с повышением температуры. Если же энергия активации отрицательна, то растворимость уменьшается с повышением температуры.

1) Proceedings of the Royal Society, 1898, т. LXIII, стр. 423.

2) Klinische Jahrbuch, 1897, т. VI, стр. 13.

3) Fortschritte der Medicin, 1897, т. XV, стр. 657; Münchener medic. Wochenschrift, 1897, стр. 321.

пониженная—замедляетъ ее. Эрлихъ и Кноррь подчеркиваютъ тотъ фактъ, что вступившіе въ химическое соединеніе токсины и антитоксинъ, въ случаѣ полной нейтрализаціи токсина, слѣдуютъ строго закону кратныхъ отношеній; другими словами, чтобы сдѣлать безвредной сто разъ смертельную дозу, необходимо прибавить какъ разъ въ сто разъ больше антитоксина.

Всѣ тѣ факты, которые мы только что вкратцѣ резюмировали, доказываютъ, что антитоксины могутъ дѣйствовать непосредственно на токсины. Но въ такомъ случаѣ какимъ образомъ примирить эти факты съ вышеизложенными данными, изъ которыхъ вытекаетъ, что при интоксикаціи смѣсью токсиновъ и антитоксиновъ, живой организмъ играетъ существенную роль. Кноррь ¹⁾ попытался было умалить значеніе фактовъ, приведенныхъ Бухнеромъ и Ру. Онъ полагалъ, что если приготовить смѣсь, состоящую изъ большаго количества тетаническаго токсина (20.000 смертельныхъ дозъ) и изъ соответствующаго количества противотетанической сыворотки, и если такую смѣсь впрыснуть морскимъ свинкамъ и мышамъ, то эффектъ у обоого сорта животныхъ будетъ тотъ же, вопреки заявленію Бухнера. Мѣняя количество антитоксина, онъ видѣлъ, что смѣсь дѣлается въ одинаковой степени токсична или въ одинаковой степени безвредна для обонхъ родовъ животныхъ. Однако факты, сообщенные Кнорромъ, таковы, что не позволяютъ согласиться съ его выводами. Въ его опытахъ, равно какъ и въ опытахъ Бухнера, морскія свинки оказывались болѣе чувствительными, чѣмъ мыши и погибали отъ такихъ смѣсей, которыя у послѣднихъ вызывали только столбнякъ средней интензивности.

Опытъ Бухнера попытались было объяснить тѣмъ, что смѣси, оказывавшіяся смертельными для свинокъ и безвредными для мышей, обязаны были своей токсичностью тетаническому токсону, а не тетаноспазмину, который и представляетъ изъ себя настоящій ядъ тетауса. Это понятіе о токсонахъ было, какъ мы уже упоминали, введено въ науку Эрлихомъ послѣ его весьма остроумныхъ изслѣдованій надъ структурой дифтеритнаго яда. Но въ виду того, что токсоны дѣйствуютъ вѣроятно иначе чѣмъ токсины, первымъ можно было приписать смерть свинокъ только въ томъ случаѣ, когда на лицо не было типичныхъ симптомовъ тетауса, т. е. когда не было контрактуръ. А между тѣмъ въ

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. Marburg. 1895, pp. 14, 21.

опытахъ Бухнера эти животныя, получившія тѣ же смѣси, что и мыши, погибали въ большемъ количествѣ, чѣмъ мыши и представляли при этомъ характерныя тетаническія судороги. Но если даже и допустить, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ смерть свинокъ была вызвана токсонами, положеніе вопроса отъ этого нисколько не мѣняется. По Эрлиху, токсины вырабатываются микробами на питательныхъ средахъ и составляютъ одну изъ составныхъ частей естественныхъ бактеріальныхъ ядовъ. Съ другой стороны, токсины могутъ быть нейтрализованы антитоксическими сыворотками. Если поэтому при одинаковомъ количествѣ токсиновъ и антитоксина, заключающихся въ смѣси, послѣдняя всетаки оказывается болѣе токсичной для свинки чѣмъ для мыши, это доказываетъ, что въ организмѣ происходитъ нѣчто такое, что измѣняетъ условія токсичности.

Вейгертъ ¹⁾, не оспаривая опыта Бухнера, даетъ ему другое объясненіе: онъ допускаетъ въ организмѣ присутствіе вещества, имѣющаго очень большое сродство къ токсину и способнаго разложить нейтральное соединеніе антитоксина и токсина на подобіе того, какъ это производило нагрѣваніе въ изложенныхъ выше опытахъ Кальметта и Вассерманна. Въ томъ и другомъ случаѣ токсинъ дѣлается свободнымъ и проявляетъ свое токсическое дѣйствіе. Эта гипотеза очень вѣроятна, такъ какъ она соотвѣтствуетъ наблюдаемымъ фактамъ, но она требуетъ внимательнаго новаго фактора въ самомъ организмѣ, фактора относящагося различно въ зависимости отъ того, имѣемъ-ли дѣло съ морской свинкой или съ мышью.

При настоящемъ положеніи нашихъ познаній трудно опредѣлить съ точностью условія, необходимыя для того, чтобы свинка сдѣлалась чувствительна къ токсину, находящемуся въ смѣси съ антитоксиномъ. Тѣмъ не менѣе, чтобы до нѣкоторой степени удовлетворить пытливость нашего ума, желающаго проникнуть въ механизмъ этихъ явленій, небезполезно указать на другой примѣръ антитоксическаго дѣйствія, нѣкоторые фазисы котораго отличаются своею простотою.

Исслѣдованіями Ланга, Гейманса, и Мазуана ²⁾ было установлено, что гипосульфитъ натрія можетъ помѣшать отравленію синильной кислотой. Этотъ страшный ядъ дѣлается безвреднымъ,

¹⁾ Ergebnisse d. allgemeinen Pathologie u. patholog. Anatomie. 1898, т. IV, стр. 121.

²⁾ Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 1896. т. III, стр. 77.

если ввести животному какимъ нибудь путемъ (черезъ кожу, вены или желудокъ) достаточное количество гипосульфита натрія. Послѣдній въ этомъ случаѣ замѣщаетъ водородъ синильной кислоты, въ результатѣ чего получается сульфоциановая кислота, совершенно безвредная для организма. Такимъ образомъ гипосульфитъ дѣйствуетъ по отношенію къ синильной кислотѣ, какъ антитоксинъ, благодаря тому, что эти два вещества вступаютъ другъ съ другомъ въ химическую реакцію. И что удивительно, до сихъ поръ ни разу не удалось воспроизвести эту реакцію *in vitro*, между тѣмъ какъ въ животномъ тѣлѣ она совершается съ большою легкостью. Въ виду этого можно съ извѣстнымъ правомъ говорить о вмѣшательствѣ живого организма, что однако нисколько не препятствуетъ тому, что превращеніе токсического вещества въ безвредное совершается путемъ чисто химической реакціи. Надо полагать, что аналогичныя явленія существуютъ при дѣйствіи настоящихъ антитоксиновъ на бактеріальные токсины и на вещества имъ близкія, каковы яды и растительныя токсальбумины.

Разрушеніе микробовъ въ организмѣ, доступное наблюденію глазомъ, даетъ намъ въ этомъ отношеніи цѣпныя указанія. Непосредственное дѣйствіе цитазъ на нѣкоторыхъ микробовъ, какъ напимѣръ, холерный вибрионъ, можетъ быть доказано *in vitro* съ такою же очевидностью, какъ дѣйствіе антирицина на рицинъ. Но если бы изъ этого факта, который самъ по себѣ вѣренъ, успѣшили заключить, что живой организмъ не играетъ никакой роли при разрушеніи микробовъ и что это разрушеніе совершается всегда подобно феномену Пфейфера *in vitro*, то, разумѣется, пришли бы къ весьма ошибочному представленію.

Мы теперь уже хорошо знаемъ, что превращеніе вибрионовъ въ гранулы составляетъ только одно изъ многихъ явленій, сопровождающихъ разрушеніе микробовъ, и что послѣднее главнымъ образомъ совершается при болѣе или менѣе активномъ вмѣшательствѣ организма. Въ дѣйствительности, явленія протекаютъ въ большинствѣ случаевъ очень сложно, приходится считатьъ и съ прямыми, и непрямими факторами, и роль тѣхъ и другихъ бываетъ весьма различна. Въ примѣрахъ, приведенныхъ въ другомъ мѣстѣ, мы видѣли наряду съ зернистымъ превращеніемъ вибрионовъ, также явленія агглютинаціи и иммобилизаціи, равно какъ явленія захвата и внутрицеллюлярнаго разрушенія микробовъ.

Какъ бы то ни было, въ концѣ концовъ все сводится къ дѣйствию химическому или физико-химическому, которое претерпѣваютъ микробы, но этотъ конечный результатъ достигается самыми разнообразными путями. Надо думать, что нѣчто аналогичное наблюдается при дѣйстви анитоксиновъ на токсины.

При изученіи дѣйствія сыворотокъ на микробовъ мы убѣдились, что небезполезно было узнать, какъ дѣйствуютъ нѣкоторыя жидкости, менѣе сложныя, чѣмъ противоифекціонныя сыворотки; точно также знакомство съ анитоксическимъ дѣйствиемъ жидкостей, отличныхъ отъ настоящихъ анитоксиновъ, можетъ намъ дать полезныя свѣдѣнія. Довольно часто нормальныя сыворотки оказываютъ нѣкоторое вліяніе на токсины. Такъ Пфейферъ ¹⁾ замѣтилъ, что кровяная сыворотка нормальной козы можетъ помѣшать смертельному отравленію холернымъ токсиномъ. Фрейндъ, Грошъ и Јелинекъ ²⁾ констатировали аналогичное дѣйствиe для растворовъ нуклеогистона при дифтеритномъ отравленіи, а Кондратьевъ ³⁾ наблюдалъ это самое для экстракта селезенки по отношенію къ тетаническому токсину. Кальметтъ ⁴⁾ совмѣстно съ Делеардомъ изучилъ вліяніе цѣлаго ряда жидкостей на интоксикацію абриномъ. Физиологическій растворъ оказался совершенно неспособнымъ помѣшать смерти животныхъ, а свѣжій бульонъ оказывалъ несомнѣнно анитоксическое дѣйствиe.

Между нормальными сыворотками бычачья сыворотка обладаетъ нѣкоторыми антирабическими свойствами. Далѣе, сыворотки животныхъ, иммунизированныхъ противъ различныхъ токсиновъ (противотетаническая, противодифтерійная, противозмѣниная и т. д.), оказались способными помѣшать отравленію абриномъ. Эти факты можно сопоставить съ другими аналогичными, установленными еще раньше Кальметтомъ ⁵⁾, изъ которыхъ я укажу нѣкоторые: такъ, сыворотка животныхъ, вакцинированныхъ противъ тетаническаго токсина, также дѣйствительна, хотя и въ меньшей степени, по отношенію къ змѣиному яду; сыворотка кроликовъ, вакцинированныхъ противъ яда бѣшенства, хотя и не можетъ предохранить отъ гидрофобіи, тѣмъ не менѣе проявляетъ весьма явственное дѣйствиe на змѣиный ядъ; сыворотка, полученная отъ животныхъ, иммунизированныхъ про-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1895. T. XX, стр. 210.

²⁾ Centralblatt für innere Medizin, 1895, стр. 913, 937.

³⁾ Archiv für experimentelle Pathologie, 1896. T. XXXVI, стр. 191.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896. T. X, стр. 702.

⁵⁾ Ibid., 1895. T. IX, стр. 225.

тивъ змѣйнаго яда, въ то же время антитоксична по отношенію къ яду скорпіоновъ (я самъ въ этомъ могъ нѣсколько разъ убѣдиться). Во всѣхъ приведенныхъ примѣрахъ, сыворотки оказались менѣе дѣйствительными по отношенію къ разнымъ ядамъ, чѣмъ по отношенію къ тому токсину, который служилъ для ихъ приготовления.

Съ своей стороны, Эрлихъ ¹⁾ установилъ, что животныя вакцинированныя противъ робина (токсальбуминъ *Robinia pseudoacacia*), даютъ сыворотку, дѣйствительную не только противъ этого яда, но также и противъ рицина. Само собою разумѣется, что во всѣхъ этихъ примѣрахъ неспецифическаго дѣйствія сыворотокъ животныхъ вакцинированныхъ, это дѣйствіе не можетъ быть отнесено къ особенностямъ нормальной сыворотки этихъ самыхъ животныхъ; контрольные опыты, поставленные съ послѣдними, оказывались безъ всякаго дѣйствія.

Если нейтрализующее дѣйствіе неспецифическихъ сыворотокъ на токсины можно было бы еще съ нѣкоторой вѣроятностью приписать ихъ антитоксическимъ свойствамъ, то этого уже во всякомъ случаѣ нельзя сказать о бульонѣ. Бульонъ, имѣя химическій составъ болѣе простой, чѣмъ сыворотка, представляетъ отличную питательную среду для микробовъ, и весьма благоприятную для образованія токсиновъ, равно какъ и для ихъ сохраненія. Въ виду этого никакъ нельзя допустить, чтобы онъ обладалъ какимъ либо антитоксическимъ характеромъ, а скорѣе надо разсматривать его какъ факторъ, служащій для возбужденія реакціи въ животномъ организмѣ. Роль бульона въ разсмотрѣнномъ случаѣ аналогична вѣроятно той, которую онъ играетъ, въ качествѣ предохранительнаго агента, при впрыскиваніи микробовъ, и о которой было упомянуто въ десятой главѣ. Къ этой же категоріи явленій непрямого дѣйствія нужно отнести антитоксическое вліяніе крови раковъ на ядъ скорпіоновъ.

Цѣлымъ рядомъ опытовъ намъ удалось установить, что свѣжая кровь раковъ препятствуетъ отравленію мышей смертельной дозой яда скорпіоновъ. Кровь рака, впрыснутая въ количествѣ 1 к. с.—1,25 к. с. за нѣсколько минутъ или за часъ до введенія скорпіоннаго яда, въ дозѣ, убивающей въ весьма короткое время, проявляетъ весьма очевидное антитоксическое дѣйствіе. Можно было бы подумать послѣ этого, что ракъ принадлежитъ къ числу животныхъ, нечувствительныхъ къ яду скорпіона. Въ дѣйстви-

¹⁾ Die Werthbestimmung d. Dipterischeilserums. 1897. стр. 30.

тельности наблюдается совершенно противоположное. Ракъ очень чувствителенъ къ этому яду и умираетъ отъ дозы вчетверо меньшей той, которая нужна, чтобы вызвать смерть у мыши. Кровь рака, значить, совершенно неспособна защитить это животное; она проявляетъ свое дѣйствіе только въ организмъ мыши. Можно было бы подумать, что указанная кровь пріобрѣтаетъ свои антитоксическія свойства только послѣ того, какъ она извлечена изъ тѣла рака. Однако опытъ не оправдываетъ нисколько этого предположенія. Если впрыснуть рачьей крови другому раку въ количествѣ равномъ или превосходящемъ то, которое въ состояніи предохранить мышъ, то этимъ всетаки нельзя помѣшать отравленію скорпионнымъ ядомъ; а между тѣмъ въ этихъ опытахъ мы впрыскивали ракамъ только четвертую часть той дозы змѣйнаго яда, которая была употреблена для мышей.

Остается поэтому допустить, что кровь рака антитоксична для мыши не потому, что она непосредственно нейтрализуетъ дѣйствіе яда, а потому, что она проявляетъ косвенное вліяніе на мышинный организмъ. Определить точно сущность этого вліянія нѣтъ возможности. Вѣроятно, рачья кровь содержитъ вещество, которое само по себѣ не въ состояніи помѣшать отравленію, но которое, встрѣтивши въ организмъ мыши другое вещество, также само по себѣ неактивное, дѣлается способнымъ предохранить мышъ отъ смерти. Происходить, вѣроятно, нѣчто аналогичное тому, что наблюдается при иммунитетѣ по отношенію къ микробамъ, когда необходимо содѣйствіе фиксатора и цитазы для разрушенія микробовъ. Изслѣдуя *in vitro* дѣйствіе жидкостей организма на бактерій, можно замѣтить нѣкоторыя явленія, которыя какъ бы указываютъ на ихъ прямое дѣйствіе. Возьмемъ для примѣра отечную жидкость у животнаго, иммунизированнаго противъ холернаго вибриона; эта жидкость *in vitro* иммобилизируетъ и агглютинируетъ эти вибрионы; ничего подобнаго не наблюдается съ отечной жидкостью здороваго животнаго. Но если мы поспѣшимъ заключить изъ этого, что въ отечной жидкости или въ подкожной клетчаткѣ живого организма явленія протекаютъ точно такъ, какъ въ пробиркѣ, и что организмъ не реагируетъ иначе, то мы совершимъ крупную ошибку. Весьма вѣроятно, что и въ борьбѣ организма съ токсинами, явленія гораздо сложнѣе тѣхъ, которыя наблюдаются *in vitro*. Лучшимъ примѣромъ въ этомъ отношеніи можетъ служить рачья кровь, которая предохраняетъ мышей отъ отравленія и нисколько не дѣйствуетъ на самихъ раковъ. Весьма возможно, что въ этомъ случаѣ прини-

мають участіе, какъ и въ борьбѣ съ микробами, два вещества, изъ которыхъ каждое само по себѣ никакого дѣйствія произвести не можетъ; одно изъ этихъ веществъ вѣроятно находится въ рачьей крови, а другое находится въ мышинномъ организмѣ. Можетъ статься, что дѣйствіе этой крови болѣе сложно, и что оно проявляется при посредствѣ живыхъ клѣточныхъ элементовъ.

Ислѣдованія, сдѣланныя относительно невосприимчивости по отношенію къ токсинамъ показали, что въ извѣстныхъ случаяхъ невосприимчивость не можетъ быть отнесена на счетъ антитоксическихъ свойствъ жидкостей организма. Животныя, вакцинированныя противъ живыхъ микробовъ, могутъ погибнуть отъ инфекціи, несмотря на сильно выраженные противоинфекціонныя свойства ихъ соковъ; точно также животныя, иммунизированныя къ токсинамъ, могутъ погибнуть отъ интоксикаціи, несмотря на имѣющіеся у нихъ антитоксины. Подобныя явленія далеко нерѣдки. Ру и Вальаръ ¹⁾ наблюдали нѣсколько разъ смерть отъ тетануса у животныхъ, которыя заключали большое количество антитоксина въ крови. Берингъ ²⁾ и его сотрудники — Кноррь, Рансомъ, Киташима также констатировали аналогичныя явленія. Такъ, по ихъ наблюденіямъ, лошади, много разъ получавшія токсинъ и обладающія весьма антитоксическою кровью, тѣмъ не менѣе сильно реагируютъ при новыхъ впрыскиваніяхъ токсина и могутъ даже погибнуть, хотя ихъ кровь заключаетъ достаточное количество антитоксина. Правда, въ этихъ случаяхъ симптомы отличаются отъ тѣхъ, которые обычно наблюдаются при столбнякѣ. Въмѣсто характерныхъ мускульныхъ контрактуръ, упомянутые ученые наблюдали уклоненія со стороны температуры тѣла, воспалительный эксудатъ въ мѣстѣ впрыскиванія, уменьшеніе аппетита и вѣса. Иногда имъ удавалось замѣтить мускульное дрожаніе и большую слабость въ движеніяхъ. Въ виду того, что эти симптомы отсутствуютъ при типичномъ столбнякѣ, то возникаетъ вопросъ, не вызывается ли это отравленіе нѣкоторыми особыми продуктами, заключенными въ впрыскиваемой жидкости, отличными отъ тетаническаго токсина. Берингъ не раздѣляетъ этого предположенія, такъ какъ, по его наблюденіямъ, прибавленіе противотетанической сыворотки мѣшаетъ образованію эксудата въ мѣстѣ впрыскиванія; изъ чего онъ заключаетъ, что эти эксудаты вызываются тетаническимъ токсиномъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 99

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1893, стр. 1253. Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1051.

Въ тѣхъ случаяхъ, когда животныя, иммунизированныя противъ дифтеритнаго токсина, заболѣваютъ или даже умираютъ отъ новыхъ впрыскиваній этого токсина, несмотря на присутствіе большихъ количествъ антитоксина въ крови, можно также усумниться въ томъ, что это отравленіе дифтеритнаго происхожденія, такъ какъ при этомъ клиническая картина далеко нехарактерна. Въ Пастеровскомъ Институтѣ, гдѣ противодифтеритная сыворотка готовится въ большомъ количествѣ, время отъ времени приходится наблюдать, что лошади съ давнихъ поръ иммунизуемая и доставляющія отличную сыворотку, вдругъ заболѣваютъ и умираютъ отъ отравленія безъ всякихъ признаковъ инфекціонной болѣзни. Однажды случилась даже маленькая эпидемія отравленія со смертельнымъ исходомъ, послѣ впрыскиванія такой дозы дифтеритнаго токсина, которая раньше легко переносилась. Пять изъ лучшихъ лошадей, доставлявшихъ противодифтеритную сыворотку, погибли отъ токсина; другія, въ томъ числѣ и такія, которыя давали слабую сыворотку, выжили.

Берингъ и Киташима ¹⁾ сообщили подробно исторію одной молодой лошади, сдѣлавшейся весьма чувствительной при вакцинаціи противъ дифтеритнаго токсина. Подъ конецъ эта лошадь погибла отъ отравленія, хотя кровь ея содержала достаточно дифтеритнаго антитоксина.

Если въ приведенныхъ примѣрахъ можетъ съ нѣкоторымъ правомъ зародиться сомнѣніе о томъ, что происшедшее отравленіе происхожденія специфическаго, это сомнѣніе не можетъ имѣть мѣста въ фактѣ, приведенномъ Бриггеромъ ²⁾. Одна изъ его козъ, хорошо иммунизированная противъ тетаническаго токсина, доставлявшая въ продолженіе многихъ мѣсяцевъ активную сыворотку и даже противотетаническое молоко, вдругъ заболѣла послѣ одного изъ впрыскиваній сравнительно крупной дозы тетаническаго токсина; у нея обнаружались тетаническія судороги, принявшія все большіе и большіе размѣры, и она умерла при типичныхъ симптомахъ столбняка. Кровь, испытанная послѣ смерти, оказалась въ высокой степени антитоксической.

Основываясь на этихъ фактахъ, ф. Берингъ высказалъ теорію о чрезмѣрной чувствительности (*hypersensibilité*), приобретаемой животными во время иммунизации. „Какъ это ни кажется парадоксальнымъ“, заявляетъ ф. Берингъ въ одной изъ своихъ

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift, 1901, стр. 137.

²⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1895, t. XIX, стр. 109.

послѣднихъ работъ¹⁾), „несомнѣнно, что лошади, достигшія высокаго иммунитета въ силу впрыскиванія имъ тетаническаго токсина, приобрѣтаютъ особую чувствительность (*hypersensibilité*) въ тѣхъ органахъ, которые реагируютъ на тетаническій токсинъ“. Чтобы доказать это положеніе, ф. Берингъ сравниваетъ результаты впрыскиванія токсина у лошадей, иммунизированныхъ къ этому яду и у лошадей нормальныхъ, которымъ вводится антитоксическая сыворотка другихъ лошадей. Первые, несмотря на то, что онѣ содержатъ въ 1.500 разъ больше антитоксина, чѣмъ вторые, тѣмъ не менѣе болѣе воспримчивы къ тетаническому токсину. Эта воспримчивость и обязана, по мнѣнію Беринга, болѣе чувствительности клѣточныхъ элементовъ лошадей, подвергшихся многократнымъ впрыскиваніямъ токсина.

Мнѣніе ф. Беринга относительно этой своего рода специфической гиперестезіи было подтверждено рядомъ хорошо установленныхъ фактовъ. Эти факты позволяютъ думать, что въ организмъ животнаго, подвергающагося впрыскиваніямъ токсина, одновременно происходятъ двоякаго рода явленія: съ одной стороны, клѣточные реакціи, результатомъ которыхъ бываетъ образование антитоксина, и съ другой стороны, усиленіе чувствительности нѣкоторыхъ живыхъ элементовъ по отношенію къ специфическому яду. Мы въ правѣ, однако, задаться вопросомъ, дѣйствительно-ли вся разница, наблюдаемая между животными, получающими токсина и тѣми, которыя получаютъ антитоксическую сыворотку, можетъ цѣлкомъ быть сведена къ этой чрезмѣрной чувствительности, о которой была рѣчь выше.

Разсмотримъ ближе нѣкоторые примѣры этой чувствительности. Извѣстно, что морскія свинки отличаются естественной чувствительностью по отношенію къ тетаническому и дифтеритному токсинамъ. Достаточно самыхъ малыхъ дозъ этихъ послѣднихъ, чтобы вызвать смертельное отравленіе. Но возможно еще значительно усилить и безъ того сильную воспримчивость свинокъ, впрыскивая имъ часто очень малыя дозы токсина. Кноррь²⁾ усилилъ чувствительность этихъ грызуновъ къ тетаническому яду, впрыскивая имъ ежедневно одну десятую смертельной дозы. Животныя въ этомъ случаѣ умирали раньше, чѣмъ они успѣвали получить десять десятыхъ этой дозы. Чувствительность въ этихъ условіяхъ можетъ до того усиливаться, что одна пятидесятая смер-

¹⁾ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 1052.

²⁾ Experimentelle Untersuchungen über die Grenzen, etc. стр. 18, 19.

тельной дозы ихъ убиваетъ. Становится поэтому понятнымъ, почему такъ трудно вакцинировать свинокъ противъ неизмѣннаго токсина.

Берингъ и Киташима ¹⁾ произвели аналогичные опыты надъ чувствительностью свинокъ къ дифтеритному токсину. Частыми впрыскиваніями весьма малыхъ дозъ этого яда они достигли того, что убивали этихъ животныхъ $\frac{1}{400}$ смертельной дозы, раздѣленной на нѣсколько пріемовъ. Имъ никакъ не удалось иммунизировать свинокъ при помощи возрастающихъ дозъ чистаго дифтеритнаго токсина. Ихъ животныя погибали даже въ тѣхъ случаяхъ, когда они начинали иммунизацию съ одной миллионной части минимальной смертельной дозы.

Таковы, значить, случаи наиболѣе выраженной чрезмѣрной чувствительности, которую только удается наблюдать. Если же ихъ сравнить съ измѣненіями, которыя претерпѣваетъ антитоксическая сила крови, то мы увидимъ, что послѣднія бываютъ еще болѣе рѣзки. Такъ, лошадь Саломонсена и Мадсена, о которой было уже упомянуто выше, представляла въ этомъ отношеніи огромныя колебанія. Послѣ одного изъ впрыскиваній дифтеритнаго токсина, сдѣланнаго въ періодъ иммунизации, антитоксическая сила ея крови сразу понизилась болѣе, чѣмъ на треть (на 35%). Между тѣмъ, если бы понадобилось нейтрализовать эту дозу токсина антитоксической сывороткой этой же самой лошади, то этой сыворотки пошло бы для этой цѣли самое малое количество. Сдѣланное указанной лошади впрыскиваніе въ сущности должно было пройти незамѣченнымъ, такъ какъ она заключала въ своихъ сосудахъ 50 литровъ весьма антитоксической крови. А между тѣмъ антитоксическая сила послѣдней понизилась въ 12.000 разъ болѣе того, чѣмъ этого слѣдовало бы ожидать на основаніи числовыхъ данныхъ. Это пониженіе несравненно болѣе рѣзко, чѣмъ увеличеніе чувствительности даже въ наиболѣе характерныхъ примѣрахъ, которые были приведены выше.

Такъ какъ указанный нами фактъ не единиченъ, то надо думать, что явленія, происходящія въ организмѣ во время иммунизации противъ токсиновъ, гораздо сложнѣе, чѣмъ это обыкновенно предполагаютъ. Если впрыскиванія этихъ ядовъ въ состояніи вызвать, съ одной стороны, специфическую гиперестезію и, съ другой стороны, сильное пониженіе антитоксической силы съ послѣдующимъ увеличеніемъ ея, то очевидно, что введеніе ток-

¹⁾ Berliner Klin. Wochenschrift. 1901. стр. 157.

синовъ вызываетъ сильную пертурбацію въ функціяхъ клѣточекъ организма. Иммуитетъ, пріобрѣтенный къ микробамъ и къ токсинамъ, по всей вѣроятности, основанъ на одинаковыхъ началахъ. Кретцъ ¹⁾ предполагаетъ, что антитоксическое дѣйствіе совершается благодаря взаимодѣйствию двухъ веществъ, аналогичныхъ фиксатору и цитазу; при отсутствіи одного изъ этихъ веществъ, другое, само по себѣ, не въ состояніи нейтрализовать токсинъ. Вотъ почему антитоксическая сыворотка можетъ дѣйствовать различно, смотря по тому, заключается ли она въ организмѣ ее готовящемъ, или въ организмѣ здороваго животнаго, которое ее получаетъ извнѣ. Объясненіе, приведенное для антитоксическаго дѣйствія рачьей крови, впрыснутой мыши, можетъ быть приложено къ антитоксическому дѣйствію сыворотокъ иммунизированныхъ животныхъ, которыя между тѣмъ сами погибаютъ отъ отравленія.

Опыты Вассерманна ²⁾ надъ противоцитазическими сыворотками, казалось бы, говорятъ противъ нашей гипотезы. Этотъ ученый замѣтилъ, что животныя, которымъ впрыскивается противотифозная сыворотка, погибаютъ тѣмъ не менѣе отъ инфекціи, если имъ одновременно ввести противоцитазической сыворотки; онъ тогда рѣшилъ посмотреть, не могутъ-ли также антитоксины быть парализованы противоцитазической сывороткой. Съ этой цѣлью онъ впрыснулъ свинкамъ смѣсь противодифтеритной сыворотки и дифтеритнаго токсина, и, кромѣ этого, довольно большое (3 с. с.) количество противоцитазической сыворотки, о которой мы говорили въ седьмой главѣ. Животныя, получившія эту смѣсь, реагировали такъ же, какъ и контрольныя животныя, которымъ были впрыснуты только токсинъ и антитоксинъ, безъ примѣси противоцитазической сыворотки. Изъ этихъ опытовъ Вассерманнъ заключилъ, что, въ противоположность противомикробнымъ сывороткамъ, исключеніе цитаза изъ опыта нисколько не мѣшаетъ дѣйствію антитоксиновъ. Это заключеніе, кажущееся основательнымъ на первый взглядъ, въ дѣйствительности недопустимо, такъ какъ тифозная инфекція и дифтеритное отравленіе, изученныя Вассерманномъ, рѣзко другъ отъ друга отличаются. Въ первомъ случаѣ мы имѣемъ дѣло съ экспериментальнымъ тифознымъ перитонитомъ, отъ котораго контрольное животное погибаетъ менѣе, чѣмъ въ 24 часа, тогда какъ во второмъ случаѣ

¹⁾ Zeitschrift für Heilkunde, 1901, т. XXII, стр. 1.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1901, т. XXXVII, стр. 194.

контрольное животное погибаетъ отъ дифтеріи только на шестой день. Такъ какъ дѣйствіе противоцитазической сыворотки весьма непродолжительно, то вполне естественно, что она даетъ себя чувствовать въ инфекціи, продолжающейся короткое время, и наоборотъ, остается безъ вліянія при медленномъ отравленіи. Впрочемъ, Вассерманнъ самъ замѣтилъ, что при инфекціи другими микробами (инфлуэнца, лепра), впрыскиваніе противоцитазическихъ сыворотокъ нисколько не увеличивало воспримчивости животныхъ. Но если бы даже было доказано, что цитазы не играютъ никакой роли въ иммунитетѣ къ токсинамъ, то это тѣмъ не менѣе не исключило бы возможности, что эта роль могла бы принадлежать другому, аналогичному фактору.

Аналогія между иммунитетомъ къ микробамъ и иммунитетомъ къ токсинамъ можетъ облегчить изученіе послѣдняго и его отношеніе къ антитоксическимъ свойствамъ жидкостей. Въ предъидущихъ главахъ мы привели примѣры, изъ которыхъ вытекаетъ, что животныя, кровь которыхъ обладаетъ превентивными свойствами, остаются тѣмъ не менѣе воспримчивыми къ инфекціи даннымъ микробомъ; съ другой стороны, мы цитировали случаи присутствія противомикробнаго иммунитета, хотя кровь была слабо превентивна. Въ виду этого бесполезно измѣрять степень пріобрѣтеннаго иммунитета по отношенію къ микробамъ на основаніи превентивной или агглютинативной способности крови. Точно также невозможно разсматривать иммунитетъ къ токсинамъ, какъ функцію антитоксическихъ свойствъ жидкостей организма. Въ предъидущей главѣ мы видѣли, что животныя, совершенно невоспримчивыя къ тетанусу, какъ напримѣръ, кайманы, иммунитетъ которыхъ ничего совершенно общаго не имѣетъ съ противотетаническимъ свойствомъ ихъ крови, могутъ вырабатывать антитоксинъ подъ вліяніемъ впрыскиваемаго тетаническаго яда. То же явленіе, хотя и въ болѣе слабой степени, наблюдалъ Вальаръ для курицы. Несмотря на свою естественную невоспримчивость къ столбняку, курица, получающая тетаническій токсинъ, вырабатываетъ антитетанинъ, въ то время какъ кроликъ, животное чувствительное, можетъ пріобрѣсти дѣйствительную невоспримчивость, хотя бы его кровь не заключала антитоксическихъ свойствъ. Этотъ фактъ также былъ констатированъ Вальаромъ ¹⁾. Онъ доказалъ, что многократныя впрыскиванія тетаническихъ споръ одновременно съ небольшимъ количествомъ

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1891, стр. 464.

молочной кислоты, сдѣланныя подъ кожу хвоста кроликовъ, дѣлають послѣднихъ невосприимчивыми къ тетаническому токсину, хотя кровь ихъ не приобретаетъ антитоксическихъ свойствъ. Сто частей кровяной сыворотки оказались въ этомъ опытѣ неспособными нейтрализовать минимальную смертельную дозу токсина. Между тѣмъ кроликъ есть животное, способное вырабатывать противотетаническую сыворотку; для этого достаточно впрыснуть ему тетанической токсинъ, нагрѣтый до 60° или предварительно обработанный люголевской жидкостью. На основаніи своихъ изслѣдованій Вальаръ формулировалъ такое заключеніе, что антитоксическая способность жидкостей организма, взятая въ отдѣльности „не можетъ объяснить явленій приобретенной невосприимчивости, такъ какъ эта способность не наблюдается у всѣхъ животныхъ, сдѣлавшихся невосприимчивыми“.

Вышеуказанные факты были констатированы еще при первыхъ изслѣдованіяхъ надъ антитоксическими свойствами организма. Съ тѣхъ поръ сдѣлалось извѣстнымъ много другихъ аналогичныхъ фактовъ. Еще недавно ф. Берингъ и Киташима ¹⁾ должны были отказаться отъ иммунизации обезьянъ противъ дифтеритнаго токсина, въ виду дурныхъ выходовъ на антитоксинъ. Одна изъ обезьянъ, приобретшая большую резистентность къ очень большимъ дозамъ дифтеритнаго токсина, имѣла кровь сравнительно слабо антитоксическую. Лица, занимающіяся приготовленіемъ сыворотки въ большихъ количествахъ, знаютъ, что доброкачественность антитоксина вовсе не находится въ постоянной зависимости отъ степени иммунизации животнаго; это наблюденіе не разъ было сдѣлано на лошадяхъ Пастеровскаго Института. Такъ, изъ двухъ лошадей, иммунизированныхъ дифтеритнымъ токсиномъ въ совершенно одинаковыхъ условіяхъ, одна лошадь дала отличную сыворотку, заключающую отъ 200 антитоксическихъ единицъ до 400, въ то время какъ сыворотка другой лошади едва содержала 150 единицъ ²⁾. Обѣ эти лошади предста-

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift, 1901, стр. 157. Берингъ сталъ иммунизировать обезьянъ къ дифтеріи въ надеждѣ на то, что сыворотка, полученная отъ животныхъ, близко стоящихъ къ человѣку, даетъ болѣе продолжительный иммунитетъ. ф. Берингъ рассчитывалъ на то, что дифтеритный антитоксинъ, впрыснутый человѣку, будетъ долѣе оставаться въ организмѣ послѣдняго, если антитоксинъ будетъ выработанъ обезьяной, чѣмъ если онъ будетъ доставленъ лошадыю. Иммунитетъ, получаемый отъ лошадиной сыворотки, обыкновенно весьма непродолжителенъ.

²⁾ Антитоксическая единица Эрлиха принята очень многими экспериментаторами не только въ Германіи, но также и въ другихъ странахъ.

вляли одинаковый иммунитет къ дифтеритному токсину, онъ легко переносили крупныя дозы токсина и реагировали весьма слабымъ повышеніемъ температуры. Въ другой серіи лошадей, иммунизированныхъ противъ дифтерита около семи лѣтъ тому назадъ, одна лошадь дала большое количество антитоксина, ея сыворотка заключала отъ 200 до 300 единицъ. Пять лѣтъ спустя антитоксическая сила значительно упала, а между тѣмъ лошадь не потеряла нисколько своего иммунитета. Напротивъ того, она вынесла въ началѣ текущаго года, безъ малѣйшей температурной реакціи, впрыскиваніе 250 к. с. токсина, 0,002 с. с. котораго достаточно, чтобы убить свинку. Попытки усилить антитоксическія свойства крови впрыскиваніемъ токсина и дифтеритныхъ культуръ въ вены, не увѣнчались успѣхомъ. Выходы на антитоксинъ все болѣе и болѣе уменьшались, такъ что вынуждены были употребить эту лошадь для другихъ цѣлей. И это не единичный случай. Въ числѣ лошадей, подвергающихся иммунизации, довольно часто бываютъ такія, которыя, не будучи особенно чувствительны къ данному токсину, оказываются совершенно неспособными выработать соотвѣтствующій антитоксинъ. Приведенныя выше наблюденія мнѣ были сообщены ветеринарнымъ врачомъ Прево, который завѣдуетъ серотерапевтической станціей Пастеровскаго института въ Гарнѣ.

Принимая во вниманіе тотъ фактъ, что, съ одной стороны, у животныхъ, весьма резистентныхъ по отношенію къ токсинамъ, кровь можетъ быть весьма мало или вовсе не антитоксична, и съ другой стороны, что животныя, обладающія сильно выраженными антитоксическими свойствами, могутъ умереть отъ отравленія, становится понятнымъ, что иммунитетъ къ токсинамъ и антитоксическія свойства жидкостей организма—явленія разнаго порядка. ф. Берингъ ясно доказалъ фактъ чрезвычайной чувствительности (*hypersensibilité*) кльточекъ организма, иммунизированнаго къ извѣстному токсину, и этотъ фактъ онъ особенно подчеркнул. Онъ пришелъ къ тому заключенію¹⁾, „что иммунитетъ тканей и образованіе антитоксина протекають до того не

Эта единица соотвѣтствуетъ 1 к. с. сыворотки, способной нейтрализовать 100 смертельныхъ дозъ токсина, служившаго для опредѣленія перваго образчика антитоксина. Сыворотка должна быть впрыснута послѣ того, какъ она смѣшана *in vitro* съ токсиномъ. Нейтрализация должна быть полная, такъ чтобы смѣсь не вызывала ни малѣйшаго симптома интоксикаціи.

¹⁾ Deutsche medicinische Wochenschrift, 1893, стр. 1253, 1254.

параллельно, что, не смотря на большое скопленіе антитоксина, чувствительность тканевыхъ элементовъ можетъ усилиться до чрезвычайныхъ размѣровъ“. Если эта чувствительность можетъ до такой степени быть усилена во время иммунизациі, то *a priori* вѣроятно, что въ извѣстныхъ обстоятельствахъ эта чувствительность можетъ быть также сильно понижена. Констатировавъ, что „со временемъ антитоксинъ исчезаетъ изъ крови животныхъ, иммунизированныхъ къ токсинамъ, хотя иммунитетъ не исчезаетъ“, ф. Берингъ заключилъ, что „живые элементы организма, бывшіе раньше чувствительны къ ядамъ, приобрѣли невосприимчивость къ этимъ самымъ веществамъ“. Это заключеніе находится въ полномъ согласіи съ явленіями превращенія отрицательной химіотаксиса фагоцитовъ въ положительную по отношенію къ микробамъ, въ періодѣ приобрѣтенія противуинфекціоннаго иммунитета.

Впослѣдствіи ф. Берингъ ¹⁾ перемѣнилъ свое мнѣніе. Допускаемая возможность измѣненія клѣточной чувствительности въ смыслѣ гиперестезіи у животныхъ, иммунизированныхъ противъ токсиновъ, ф. Берингъ сталъ отрицать возможность обратнаго измѣненія. По его мнѣнію, клѣтки никогда не теряютъ своей чувствительности, такъ что иммунитетъ къ токсинамъ можетъ быть приобрѣтенъ только при посредствѣ антитоксиновъ, способныхъ нейтрализовать ядъ въ организмѣ чувствительномъ или сдѣлавшимся чрезмѣрно чувствительнымъ. ф. Берингъ отстаивалъ эту свою новую теорію въ нѣсколькихъ мемуарахъ и онъ вернулся къ ней въ своихъ послѣднихъ статьяхъ. Между тѣмъ, опираясь на факты, прочно установленные, мы должны допустить, что невосприимчивость къ токсинамъ является результатомъ уменьшенной чувствительности вакцинируемаго животного. Наряду съ опытами надъ усиленіемъ чувствительности свинокъ по отношенію къ тетаническому токсину, о которыхъ мы упоминали выше, Кноррь (l. c. стр. 19) продолжалъ аналогичные опыты на кроликахъ. Если послѣднимъ впрыскивать часто извѣстныя доли минимальной смертельной дозы токсина, то они не только не становятся чрезвычайно чувствительными къ тетанусу, но, напротивъ, обнаруживаютъ все бѣльшую и бѣльшую невосприимчивость. Въ то время какъ свинки, впрыскиваемыя въ этихъ условіяхъ, умираютъ отъ тетануса раньше,

¹⁾ Статья „Immunität“ въ Real-Encyclopaedie Eulenburg, а 3-ье изд. 1896; см. также Behring, Allgemeine Therapie d. Infectiouskrankheiten, 1899 стр. 996, 997.

чѣмъ успѣваютъ получить минимальную смертельную дозу, кролики, наоборотъ, послѣ частыхъ впрыскиваній малыхъ дозъ тетаническаго токсина, дѣлаются способными противостоятъ пять разъ смертельной дозѣ (для кроликовъ контрольныхъ), не обнаруживая при этомъ ни малѣйшихъ патологическихъ явленій. Если бы мы приписали этотъ результатъ тому, что клѣточные элементы сдѣлались нечувствительными, то намъ могли бы возразить, что нечувствительность въ данномъ случаѣ зависѣла отъ быстрого образованія антитоксиновъ въ крови кроликовъ. Но это возраженіе уже ни въ какомъ случаѣ не можетъ имѣть мѣста, когда дѣло идетъ о лошадяхъ, становящихся нечувствительными къ токсинамъ послѣ долгаго періода иммунизации. Вспомнимъ примѣръ лошади, исторію которой мы привели выше по случаю уменьшенія ея антитоксическихъ способностей. Въ 1894 г., когда ее только начали иммунизировать, она реагировала на впрыскиваніе 10 к. с. дифтеритнаго токсина повышеніемъ температуры на 1°. Четыре года спустя, когда ее кровь сдѣлалась сильно антитоксической (350 единицъ въ 1 к. с.), чтобы вызвать такую же реакцію, пришлось ей ввести уже 350 к. с. токсина; а сравнительно недавно, когда она потеряла бѣольшую часть своихъ антитоксическихъ свойствъ, она не дала ни малѣйшаго повышенія температуры послѣ впрыскиванія 250 к. с. сильнаго дифтерійнаго токсина. Въ данномъ случаѣ несомнѣнно произошло пониженіе специфической чувствительности, но одними антитоксическими свойствами жидкостей организма объяснить это явленіе нельзя.

Пріобрѣтенная нечувствительность къ различнаго рода ядамъ наблюдается также въ тѣхъ случаяхъ, когда иммунизация не сопровождается появленіемъ антитоксическихъ свойствъ, какъ это видно на примѣрѣ лягушки, иммунизированной противъ абрина. Подобный же иммунитетъ можно прослѣдить у всѣхъ представителей животнаго царства вплоть до самыхъ низшихъ, каковы, напримѣръ, плазмодіи миксомицетъ, которые привыкаютъ къ разнаго рода ядамъ (см. главу II).

На основаніи всего изложеннаго выше видно, что невосприимчивость къ токсическимъ веществамъ есть явленіе очень сложное, и свести его только къ антитоксической функціи жидкостей организма нѣтъ никакой возможности. Вотъ почему мы не можемъ согласиться съ той теоріей, которая низводитъ этого рода невосприимчивость къ одному лишь взаимодействию двухъ веществъ, на подобіе того, какъ это явленіе происходитъ въ реак-

тивной пробиркѣ. Были сдѣланы попытки опредѣлить чуть ли не съ математическою точностью условія, необходимыя для того, чтобы организмъ сдѣлался невосприимчивымъ къ бактеріальнымъ токсинамъ, и съ этой цѣлью были предложены извѣстныя формулы. Въ Пруссіи были установлены и санкціонированы правительствомъ правила для провѣрки антитоксическихъ сыворотокъ, и одинъ изъ параграфовъ этихъ правилъ требуетъ, чтобы свинки, идущія на испытаніе дифтеритнаго антитоксина, вскрывались. „Умершія животныя, говоритъ инструкція, должны быть вскрываемы, вниманіе должно быть обращено на предшествовавшія болѣзни (туберкулезъ, псевдотуберкулезъ, пневмонія), которыя могли увеличить чувствительность животныхъ, подвергшихся опыту“. Не слѣдуетъ-ли видѣть въ этомъ доказательство того, насколько важна роль организма, и до чего вліяніе послѣдняго можетъ вліять на результаты выкладокъ, основанныхъ на слишкомъ узкихъ формулахъ. Не слѣдуетъ упускать изъ виду, что, помимо указанныхъ выше трехъ болѣзней, существуетъ цѣлый рядъ другихъ факторовъ, могущихъ вліять въ ту или другую сторону на восприимчивость животныхъ. Мы уже приводили опыты Ру и Вальара, изъ которыхъ слѣдуетъ, что животныя, подвергшіяся раньше съ цѣлью иммунизации прививкамъ извѣстными микробами, проявляютъ чрезвычайную чувствительность къ смѣси токсиновъ и антитоксинамъ.

Въ виду этой сложности явленій пріобрѣтеннаго иммунитета къ токсинамъ было бы весьма важно имѣть свѣдѣнія относительно происхожденія антитоксиновъ. Къ сожалѣнію, какъ это видно будетъ изъ послѣдующаго, вопросъ далеко еще не разрѣшенъ.

Исходя изъ того поразительнаго, специфическаго дѣйствія, которое оказываютъ антитоксины на токсины, служившіе для иммунизации животныхъ, нѣкоторые ученые старались объяснить это дѣйствіе превращеніемъ токсиновъ въ антитоксины. Мы уже указали на то, что это дѣйствіе не носитъ всегда абсолютно специфическаго характера, такъ какъ есть сыворотки, мѣшающія отравленію разными ядами; такъ, противотетаническая сыворотка дѣйствительна не только противъ тетаническаго, но и противъ змѣйнаго яда. Но даже и въ этихъ случаяхъ существуетъ крупная количественная разница между дѣйствіемъ антитоксина на соотвѣтствующій токсинъ и его дѣйствіемъ на чуждый ему ядъ. Такъ, напримѣръ, чтобы нейтрализовать змѣнный ядъ требуется гораздо больше противотетанической сыворотки, чѣмъ это нужно

для нейтрализаціи тетаническаго токсина. Самый рѣзкій примѣръ специфичности антитоксиновъ мы видимъ въ абсолютной недѣйствительности противодифтеритной сыворотки при тетанусѣ, и въ такой же недѣйствительности противотетанической сыворотки при дифтеритномъ отравленіи. Казалось бы, наиболѣе вѣроятное объясненіе этого специфическаго дѣйствія слѣдовало искать въ томъ, что антитоксинъ содержитъ въ себѣ часть соотвѣтствующаго токсина, претерпѣвшаго измѣненіе въ живомъ организмѣ. Эту гипотезу впервые высказалъ Бухнеръ¹⁾. Я самъ думалъ²⁾, что вѣроятно антитоксины должны быть разсматриваемы главнымъ образомъ какъ токсины, видоизмѣненные извѣстными клѣточными элементами организма, и что этотъ такимъ образомъ видоизмѣненный продуктъ выдѣляется затѣмъ въ кровь. Эта мысль была высказана мною въ формѣ только „вѣроятнаго“ предположенія, но далеко не какъ нѣчто определенное, точно установленное.

Въ виду неотразимой критики, которой подвергли эту идею нѣкоторые весьма крупные ученые, я совсѣмъ былъ готовъ отказаться отъ нея. Вотъ что мнѣ возразили: во первыхъ, антитоксинъ вырабатывается животными далеко не пропорціонально тому количеству токсина, которое они получаютъ; во вторыхъ, животныя, которымъ впрыскивается антитоксинъ, выдѣляютъ послѣдній гораздо скорѣе, чѣмъ тѣ, которыя его сами фабрикуютъ; въ третьихъ, антитоксины можно констатировать иногда въ крови животныхъ здоровыхъ, никогда не болѣвшихъ и не привитыхъ соотвѣтствующимъ токсиномъ. Всѣ эти возраженія основаны на хорошо установленныхъ фактахъ; посмотримъ, насколько они противорѣчатъ высказанной выше мысли.

Извѣстно, что антитоксинъ, вырабатываемый организмомъ, находится въ гораздо большемъ количествѣ, чѣмъ токсинъ, впрыскиваемый животнымъ, доставляющимъ антитоксическую сыворотку.

Кноррь³⁾, исходя изъ своихъ опытовъ, вычислилъ, что на каждую единицу токсина лошадь реагируетъ такимъ образомъ, что она дастъ 100.000 единицъ антитоксина. Это не позволяетъ намъ, конечно, допустить, что весь антитоксинъ соотвѣтствуетъ токсину, но, съ другой стороны, не противорѣчитъ гипотезѣ, что токсинъ могъ подвергнуться дѣйствію клѣтокъ организма и находится,

¹⁾ Münchener medic. Wochenschr., 1893, стр. 380.

²⁾ „Immunität“, въ Handbuch der Hygiene. Weyl, 1897, T. IX, стр. 48.

³⁾ Münchener medic. Wochenschr., 1893, стр. 321.

въ измѣненномъ видѣ, въ продуктахъ этихъ клѣтокъ. Эта гипотеза могла бы объяснить ту замѣчательную специфичность, которою обладаютъ антитоксины.

Если допустить, что токсинъ претерпѣваетъ измѣненія подъ вліяніемъ живыхъ клѣтокъ организма, то весьма естественно, что этотъ процессъ требуетъ болѣе или менѣе продолжительнаго срока; вотъ почему выдѣленіе антитоксина въ этомъ случаѣ совершается медленнѣе, чѣмъ когда готовый уже антитоксинъ впръскиваютъ здоровому животному. Эрлихъ ¹⁾ различаетъ двоякаго рода иммунитетъ: *активный иммунитетъ*, получающійся въ томъ случаѣ, когда животному введены токсины, и *пассивный иммунитетъ*, когда невосприимчивость животнаго обязана введенію антитоксической сыворотки, выработанной другимъ животнымъ, активно иммунизированнымъ. ф. Берингъ ²⁾ называетъ активный иммунитетъ *изопатическимъ*, а иммунитетъ пассивный—*антитоксическимъ*. Принято смотрѣть на первый родъ иммунитета, какъ приобретающійся медленно и продолжающійся болѣе долгое время, чѣмъ второй (иммунитетъ пассивный, антитоксическій), который приобретается тотчасъ послѣ введенія антитоксина, но за то и мало продолжителенъ. Это мнѣніе основано на многочисленныхъ фактахъ, доказавшихъ, что невосприимчивость, сообщенная впръскиваніемъ антитоксическихъ сыворотокъ, очень быстро исчезаетъ. По мнѣнію ф. Беринга, различіе, наблюдаемое между продолжительностью иммунитета изопатическаго и антитоксическаго, въ дѣйствительности только видимое. Онъ полагаетъ, что, если антитоксины быстро исчезаютъ изъ организма, то это приходитъ потому, что они вводятся вмѣстѣ съ сывороткой другого вида животнаго и вызываютъ поэтому сильную реакцію въ организмѣ. Это быстрое выдѣленіе антитоксина наблюдается почти всегда у свинокъ, кроликовъ и мышей, если имъ впръскивается антитоксическая сыворотка лошади; напротивъ, когда ф. Берингъ впръскивалъ лошадямъ антитоксическую сыворотку отъ животныхъ того же вида, онъ видѣлъ, что антитоксическій иммунитетъ продолжается такъ же долго, какъ и у лошадей, вакцинированныхъ при помощи токсиновъ. Рансомъ ³⁾ работалъ надъ этимъ вопросомъ въ институтѣ Беринга, въ Марбургѣ; онъ пришелъ къ заключенію, на

¹⁾ Deutsche medic. Wochenschr., 1891.

²⁾ Allgemeine Therapie d. Infectiouskrankheiten, въ Eulenburg und Samuel, Lehrbuch der Allgemeinen Therapie, 1899, стр. 997.

³⁾ Journal of Pathology and Bacteriology, 1899, августъ, стр. 180

основаніи своихъ сравнительныхъ изслѣдованій надъ различными животными, что антитоксинъ выдѣляется тѣмъ быстрее, чѣмъ рѣзче разница между животнымъ видомъ, которому вводится антитоксинъ и тѣмъ, отъ котораго эта сыворотка получается.

Но если даже допустить общепринятое мнѣніе относительно ббльшей продолжительности изопатического иммунитета, то это нисколько не идетъ въ разрѣзъ съ гипотезой превращенія токсина клѣтками организма. Если часть токсина, введеннаго въ организмъ, остается долгое время въ какомъ-нибудь органѣ, то очевидно, что этотъ токсинъ можетъ подвергнуться медленному и постепенному превращенію въ клѣткахъ организма. При нашихъ современныхъ знаніяхъ нельзя этого доказать, но можно сослаться на аналогичный фактъ, приведенный въ четвертой главѣ и касающійся продолжительнаго пребыванія въ органахъ красныхъ кровяныхъ шариковъ, когда послѣдніе вводятся животному другого вида. Эти шарики въ концѣ концовъ перевариваются, но этотъ процессъ требуетъ очень много времени.

Этой же гипотезой можно объяснить наблюденіе, сдѣланное въ первый разъ Ру и Вальаромъ¹⁾ относительно того, что у кроликовъ, иммунизированныхъ противъ столбняка и подвергшихся частымъ кровопусканіямъ, антитоксическая способность крови легко возстановляется и почти до такой же степени, какъ и до кровопусканія. Саломонсенъ и Мадсенъ²⁾ подтвердили этотъ фактъ регенераціи антитоксина послѣ кровопусканій на животныхъ (лошади, козѣ), иммунизированныхъ противъ дифтерита. Ученые, не допускающіе возможности превращенія токсиновъ при полученіи антитоксиновъ, рассматриваютъ приведенные выше факты какъ идущіе совершенно въ разрѣзъ съ нашей гипотезой. Такъ, Вейгертъ (l. c. стр. 122) полагаетъ, что регенерацію антитоксиновъ послѣ кровопусканій можно объяснить только тѣмъ, что антитоксинъ, подобно крови, можетъ вырабатываться у иммунизированнаго животного безъ предварительнаго введенія токсина. Но намъ кажется, что это явленіе можетъ получить еще и другое объясненіе: почему въ самомъ дѣлѣ не допустить, что регенерація антитоксина совершается на счетъ существующаго въ извѣстныхъ клѣточныхъ элементахъ извѣстнаго запаса токсина. Это самое объясненіе можетъ быть приложено къ наблюденію, сдѣланному Саломонсеномъ и Мадсе-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 82.

²⁾ Ibid., 1898, т. VIII, стр. 763.

номъ ¹⁾, что пилокарпинъ способенъ усилить количество образуемаго антитоксина. Разъ превращеніемъ токсиновъ и выдѣленіемъ антитоксиновъ завѣдуютъ живыя клѣтки, то весьма естественно, что все, что возбуждаетъ клѣточную дѣятельность, является способнымъ оказать вліяніе на вещество, претерпѣвающее измѣненіе въ клѣткахъ.

Третій аргументъ противъ возможности превращенія токсиновъ въ антитоксины основанъ на томъ, что сыворотка нормальныхъ животныхъ уже бываетъ до извѣстной степени антитоксична по отношенію къ дифтеритному токсину. Такъ какъ лошади никогда дифтеріей не болѣютъ, то антидифтеритъ ихъ крови обязанъ, очевидно, не дифтеритному токсину. Неизвѣстно, почему кровяная сыворотка нѣкоторыхъ нормальныхъ лошадей дѣйствительна по отношенію къ дифтеритному токсину, въ то время, какъ сыворотка другихъ нисколько не дѣйствительна; извѣстно только, что эта особенность далеко не общее явленіе среди лошадей. Можетъ быть, она объясняется проникновеніемъ въ организмъ псевдодифтеритнаго бацилла, который, какъ извѣстно, попадаетъ очень часто и въ большомъ количествѣ. Этотъ микробъ можетъ вызвать образованіе противопродукта, не причинивъ животному болѣзни. Такъ, напримеръ, Ферстеръ ²⁾ констатировалъ въ крови ребенка сильно выраженные агглютинативныя свойства въ тифозной палочкѣ, хотя ребенокъ этотъ самъ не представлялъ никакихъ болѣзненныхъ симптомовъ, а только находился среди тифозныхъ больныхъ.

Мы видимъ, что возраженія, направленные противъ того предположенія, что въ составъ антитоксина входитъ видоизмѣненный токсинъ, до сихъ поръ оказались не въ состояніи опровергнуть его, что впрочемъ не доказываетъ, что эта гипотеза вѣрна. Но такъ какъ при современномъ состояніи нашихъ знаній этотъ вопросъ съ точностью не можетъ быть разрѣшенъ и такъ какъ, съ другой стороны, вышеприведенная гипотеза превращенія объясняетъ намъ лучше всего причину специфическаго дѣйствія антитоксиновъ, то мы считаемъ себя въ правѣ ее формулировать, и полагаемъ, что она заслуживаетъ вниманія не менѣе, во всякомъ случаѣ, чѣмъ какая либо другая.

Чтобы объяснить специфичность и вообще происхожденіе антитоксиновъ, Эрлихъ ³⁾ предложилъ другую гипотезу. Мы

¹⁾ C. r. de l'Acad. des sciences, 1898, т. CXXVI, стр. 1229.

²⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1897, т. XXIV, стр. 514.

³⁾ Die Werthbemessung des Diphterieresums. Klinisches Jahrbuch. 1897, т. VI, стр. 13—17.

имѣемъ въ виду его весьма интересную гипотезу боковыхъ цѣпей, или рецепторовъ, о которыхъ была уже рѣчь въ нѣкоторыхъ изъ предыдущихъ главъ этой книги. Она была впервые высказана по поводу антитоксиновъ въ собственномъ смыслѣ этого слова, т. е. по поводу веществъ, могущихъ помѣшать отравленію бактеріальными токсинами. Чтобы представить свою гипотезу въ возможно болѣе ясной формѣ, Эрлихъ прибѣгнулъ къ тетаническому токсину. „Когда животному впрыскивается небольшое количество тетаническаго токсина, легко убѣдиться самымъ точнымъ образомъ, что послѣдній вскорѣ фиксируется въ центральной нервной системѣ, по всей вѣроятности, въ двигательныхъ клѣткахъ нервныхъ узловъ, и что центральная нервная система болѣе, чѣмъ всякій другой органъ притягиваетъ къ себѣ тетаническій токсинъ и удерживаетъ очень прочно тетаническія молекулы“. Эта роль принадлежитъ боковымъ цѣпямъ протоплазмы, которыя и подвергаютъ живую протоплазму продолжительному дѣйствию яда. Какъ только боковая цѣпь вошла въ химическое соединеніе, она дѣлается неспособной исполнить свою нормальную функцію, слѣдствіемъ чего является образованіе новыхъ боковыхъ цѣпей насчетъ живыхъ частей протоплазмы. Въ силу того закона, что реакція всегда сильнѣе, чѣмъ причина, ее вызвавшая, новыя боковыя цѣпи образуются въ такомъ большомъ количествѣ, что онѣ стѣсняють клѣтку, давшую имъ начало, вслѣдствіе чего онѣ ею выдѣляются въ кровяную плазму. Попавши въ кровь, боковыя цѣпи продолжаютъ обнаруживать къ тетаническому токсину химическое средство, и это средство еще сильнѣе выражено въ томъ случаѣ, когда боковыя цѣпи находятся въ крови въ свободномъ состояніи, чѣмъ когда онѣ связаны съ клѣткой. Благодаря этому средству, эти цѣпи въ крови фиксируютъ тетаническій токсинъ, введенный въ организмъ и мѣшаютъ ему дойти до чувствительныхъ нервныхъ элементовъ. По этой гипотезѣ, антитоксины не что иное, какъ образовавшіяся въ большомъ количествѣ и выдѣленные въ жидкости организма боковыя цѣпи. Эрлихъ распространилъ свою теорію на все тѣла, способныя дать начало антитоксинамъ и антидиастазамъ. „Вѣроятно, говоритъ Эрлихъ, все аналогичныя вещества могутъ дѣлаться токсичными для организма только въ томъ случаѣ, когда послѣдній способенъ фиксировать ихъ токсифорныя группы въ нѣкоторыхъ изъ своихъ, важныхъ для жизни органовъ“ (стр. 17). По этой теоріи тетаническій антитоксинъ долженъ существовать въ нормальномъ организмѣ и долженъ находиться въ центральной нервной системѣ. Въ иммунизированномъ

организмъ эти самыя боковыя цѣпи должны образоваться въ очень большомъ количествѣ въ нервныхъ клѣткахъ, а оттуда онѣ должны поступать въ циркулирующую кровь. Вассерманнъ, какъ приверженецъ этой теоріи, задался цѣлью констатировать присутствіе тетаническаго антитоксина въ нервныхъ центрахъ нормальныхъ животныхъ. Совмѣстно съ Такаки ¹⁾ онъ нашель, что головной и спинной мозгъ млекопитающихъ (свинки, кролики), будучи размельчены и смѣшаны съ тетаническимъ токсиномъ, мѣшаютъ проявленію токсического дѣйствія даже у животныхъ, наиболѣе чувствительныхъ къ тетанусу. Головной мозгъ въ этомъ отношеніи оказался болѣе активнымъ, чѣмъ спинной. Эта способность нейтрализовать тетаническій токсинъ принадлежитъ твердымъ частямъ нервныхъ центровъ, жидкая часть мозговой эмульсии оказывается лишенной всякаго дѣйствія.

Это открытіе было вскорѣ подтверждено разными учеными. Независимо отъ Вассерманна и Такаки, эти изслѣдованія были опубликованы почти въ одно и тоже время также Рансомомъ ²⁾; дѣйствительность указанныхъ выше фактовъ не подлежитъ такому образомъ никакому сомнѣнію. Остается только установить, дѣйствительно-ли „антитоксинъ“ нервныхъ центровъ у нормальныхъ животныхъ тотъ же, что и антитоксинъ, находящійся у животныхъ, иммунизированныхъ къ тетаническому токсину, какъ это предполагаютъ Вассерманнъ и другіе поборники теоріи боковыхъ цѣпей. „Антитоксинъ“ нервныхъ центровъ имѣетъ мѣстное дѣйствіе, онъ не растворяется и не проникаетъ въ другія части тѣла. Это вытекаетъ изъ опытовъ Мари ³⁾, сдѣланныхъ въ моей лабораторіи, а также изъ моихъ собственныхъ опытовъ ⁴⁾. Если ввести свинкѣ подъ кожу лапки, со спинной стороны, мозгового вещества въ достаточномъ количествѣ, чтобы нейтрализовать нѣсколько смертельныхъ дозъ тетаническаго токсина, и въ то же время подъ кожу этой самой лапки, но со стороны брюха, смертельную дозу этого токсина, то свинка погибаетъ отъ типичнаго тетануса. Антитоксическое дѣйствіе нервного вещества не распространяется, слѣдовательно, и даже на маломъ разстояніи; оно исключительно мѣстнаго характера.

Тотъ фактъ, что фиксація тетаническаго яда на мозговомъ веществѣ — явленіе скоропереходящее, также говоритъ противъ

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1898, стр. 1.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1898, стр. 68.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 91.

⁴⁾ Ibid., стр. 81 и 263.

отождествленія дѣйствія вещества нервныхъ центровъ съ дѣйствіемъ настоящаго антитоксина на токсинъ. Мы видѣли, что смѣсь токсина и мозговой массы, не вызывающая тетаническихъ явленій при впрыскиваніи въ брюшную полость, вызываетъ, наоборотъ, тяжелый тетанусъ, если ее ввести подъ кожу бедра; въ этомъ послѣднемъ случаѣ токсинъ отщепляется отъ частичекъ мозгового вещества, первоначально его фиксировавшихъ. Данишъ ¹⁾ также наблюдалъ, что, если смѣсь мозговой эмульсии и тетаническаго токсина оставить на нѣкоторое время въ физиологическомъ растворѣ хлористаго натрія, или въ дистиллированной водѣ, или наконецъ въ 10% растворѣ хлористаго натрія, то токсинъ переходитъ въ жидкую часть эмульсии. Поэтому фиксированіе токсина мозговой субстанціей можно скорѣе сравнить съ дѣйствіемъ красящихъ веществъ на ткани, чѣмъ съ настоящимъ химическимъ соединеніемъ.

Ученые, повторившіе опыты Вассерманна и Такаки, были поражены той разницей, которую наблюдаютъ при сравненіи дѣйствія на тетаническій токсинъ мозговой эмульсии, съ одной стороны, и мозга живого животнаго, съ другой. Въ то время какъ эмульсія, приготовленная изъ мозга свинки, животнаго чрезвычайно чувствительнаго къ тетанусу, задерживала отравленіе, мозгъ живой свинки оказывался неспособнымъ нейтрализовать самыя малыя дозы токсина. Далъе, Ру и Боррель ²⁾ замѣтили, что мозгъ нормальныхъ кроликовъ, равно какъ и вакцинированныхъ противъ столбняка, весьма чувствителенъ къ тетаническому токсину. Кролики обѣихъ категорій, при введеніи въ мозгъ тетаническаго токсина, представляютъ особенно характерныя явленія мозгового тетануса. Напротивъ, если впрыснуть чувствительнымъ животнымъ сдѣланную *in vitro* смѣсь мозговой субстанціи кролика съ тетаническимъ токсиномъ, то животныя остаются здоровыми.

Въ виду этого существеннаго различія между антитоксическимъ дѣйствіемъ живого мозга и мозговой эмульсии, въ виду чисто мѣстнаго противотетаническаго дѣйствія этой мозговой эмульсии, нѣкоторые экспериментаторы заключили, что головной мозгъ нельзя рассматривать какъ мѣсто образованія настоящаго антитоксина, циркулирующаго въ организмѣ иммунизированныхъ животныхъ. Это мнѣніе высказали Ру и Боррель, Мари и я самъ. Кноррь ³⁾ присоединился къ этому мнѣнію, когда онъ

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1899, Т. XIII, стр. 156.

²⁾ *Ibid.*, 1898, т. XII, стр. 225.

³⁾ *Münchener medic. Wochenschr.*, 1898.

увидѣлъ, что кролики, заболѣвшіе тетанусомъ, представляютъ впродолженіе цѣлыхъ недѣль контрактуры и неспособны выработать въ своихъ нервныхъ клѣткахъ достаточно антитоксина, чтобы противодѣйствовать интоксикаціи, въ то время, какъ въ крови ихъ уже имѣется растворенный антитоксинъ.

Тогда вообще представляли себѣ, что предполагаемая боковая цѣпи Эрлиха бываютъ способны, въ нѣкоторыхъ случаяхъ, не только фиксировать, но и нейтрализовать токсинъ. Вотъ почему полагали, что эти боковыя цѣпи, размножившіяся въ большомъ числѣ въ мозговыхъ клѣткахъ, должны были бы дѣйствовать нейтрализующимъ образомъ въ самомъ мозгу. Когда же изъ опытовъ Ру и Борреля стало ясно, что у вакцинированныхъ кроликовъ мозгъ также чувствителенъ, то его перестали разсматривать какъ источникъ антитоксина.

Впослѣдствіи Эрлихъ и его адепты, въ числѣ которыхъ мы должны упомянуть Вейгерта, развили въ значительной степени теорію боковыхъ цѣпей и этимъ дали возможность интерпретировать нѣсколько иначе разные факты, раньше установленные. Въ молекулѣ токсиновъ Эрлихъ различаетъ гаптофорную группу, которая входитъ въ соединеніе съ боковою цѣпью, или съ соотвѣтствующимъ рецепторомъ живыхъ элементовъ и токсифорную группу, которая производитъ отравленіе протоплазмы. Вотъ почему, когда эти боковыя цѣпи находятся въ большомъ количествѣ въ нервныхъ элементахъ, ихъ произведшихъ, онѣ могутъ сдѣлаться опасными для послѣднихъ въ силу того, что онѣ притягиваютъ токсическія молекулы. Въ этомъ случаѣ, эти боковыя цѣпи или рецепторы притягиваютъ ядъ, подобно плохо устроенному громоотводу, который притягиваетъ молнію. Поэтому кролики, вакцинированные противъ тетаническаго токсина, заболѣваютъ тетанусомъ, когда имъ токсинъ вводится прямо въ мозгъ. Рецепторы, выдѣленные въ кровь, исполняютъ функцію настоящихъ антитоксिनотъ только вдали отъ нервныхъ центровъ; они тамъ соединяются съ гаптофорной группой токсической молекулы, оставляя группу токсифорную неприкосновенной; будучи отдалена отъ нервныхъ клѣтокъ, эта токсифорная группа неспособна проявить свое вредное дѣйствіе.

Если стать на эту точку зрѣнія, то можно объяснить не только головно-мозговой тетанусъ вакцинированныхъ животныхъ, но также ихъ чрезвычайную чувствительность, на которую ф. Берингъ такъ обращать вниманіе. Возраженія, слѣданныя противъ нервнаго происхожденія антитоксина, теряютъ такимъ образомъ

въ значительной мѣрѣ свою силу. Если сопоставить на ряду съ этой гипотезой другія данныя, собранныя по этому вопросу, то легко убѣдиться въ той огромной трудности, которую представляетъ разрѣшеніе разбираемаго вопроса. Задолго до того, что Вассерманнъ и Такаки опубликовали свои опыты, я пытался разрѣшить этотъ вопросъ такимъ образомъ: я извлекалъ у курицы часть головного и спинного мозга, рассчитывая на то, что птицы, будучи животными, вырабатывающими хорошо антитоксинъ, вынесутъ подобнаго рода операціи. Мои надежды однако не оправдались; мнѣ никакъ не удалось сохранить моимъ курамъ жизнь настолько, чтобы имѣть возможность довести опытъ до конца. Въ виду этого приходится пока ограничиться непрямими аргументами. Если дѣйствительно нервныя центры вырабатываютъ тетаническій антитоксинъ и выдѣляютъ его въ кровь, то въ извѣстный моментъ эти органы должны заключать въ большемъ количествѣ, чѣмъ кровь и другіе органы. Напомнимъ по этому случаю читателю изслѣдованія Пфейффера и Маркса, а также Дейтша, доказавшія, что у животныхъ, вакцинированныхъ противъ извѣстныхъ микробовъ, фагоцитарныя органы содержатъ большее количество превентивнаго вещества, чѣмъ кровяная сыворотка. Аналогичный результатъ получается при сравненіи количества тетаническаго антитоксина нервныхъ центровъ и крови у животныхъ, иммунизированныхъ противъ тетануса. Сдѣланные мною въ этомъ направленіи опыты не говорятъ въ пользу гипотезы о нервномъ происхожденіи тетаническаго антитоксина.

Головной и спинной мозгъ куръ, убитыхъ въ началѣ появленія тетаническаго антитоксина въ крови, не обнаружилъ присутствія антитоксина въ сколько нибудь замѣтномъ количествѣ ¹⁾. Но этотъ результатъ можно было бы объяснить тѣмъ, что въ нервныхъ центрахъ накапливается токсинъ, который и мѣшаетъ обнаружить антитоксинъ. Поэтому въ моихъ послѣдующихъ опытахъ ²⁾ я пользовался животными, которыя были давно иммунизированы и кровь которыхъ все еще сохранила антитоксическія свойства. Съ этой цѣлью я убилъ одну курицу, которая около восьми мѣсяцевъ не получала уже токسينа и одну свинку, которая въ послѣдній разъ получила тетаническій токсинъ два года тому назадъ. Послѣ того, какъ я извлекъ часть головного мозга у этихъ обонхъ животныхъ, я констатировалъ, что кровь ихъ бо-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 801.

²⁾ Ibid., 1898, т. XII, стр. 81.

лѣе антитоксична, чѣмъ она была раньше, что указывало на то, что источникъ антитоксина еще не изсякъ. Для того, чтобы узнать, находится ли этотъ источникъ въ нервныхъ центрахъ, я изслѣдовала сравнительно антитоксическую способность головного мозга, спинного мозга, а также нѣкоторыхъ другихъ органовъ, равно какъ крови и экссудатовъ. Результатъ получился на этотъ разъ опять таки отрицательный. Нервные центры оказались менѣе антитоксичными, чѣмъ кровь и другія жидкости организма, и даже менѣе активными, чѣмъ нѣкоторые другіе органы, особенно, чѣмъ печень и почки.

Итакъ, въ пользу нервнаго происхожденія тетаническаго антитоксина остается только нейтрализующее дѣйствіе мозгового вещества по отношенію къ тетаническому токсину. Въ виду отсутствія другихъ доказательствъ, этотъ фактъ пріобрѣтаетъ большую важность. Мы уже имѣли случай указать, что это дѣйствіе основано на фиксированіи токсина извѣстными частями головного и спинного мозга, и что это фиксированіе скоропреходяще и непрочное. Въ правѣ ли мы отождествить это фиксированіе съ тѣмъ, которое наблюдается у живыхъ и чувствительныхъ къ тетаническому отравленію животныхъ? Вскорѣ послѣ сдѣланнаго Вассерманомъ и Такаки открытія, мы констатировали, что смѣсь мозговой эмульсии лягушки и тетаническаго токсина, впрыснутая животнымъ, не можетъ предохранить послѣднихъ отъ смертельнаго тетануса. Это наблюденіе было подтверждено Курмономъ и Дойономъ¹⁾ въ цѣломъ рядѣ опытовъ, сдѣланныхъ въ разныхъ условіяхъ. Они нашли, что „мозгъ лягушекъ, нагрѣтыхъ или ненагрѣтыхъ, находившійся въ продолженіе нѣсколькихъ часовъ въ смѣси съ токсиномъ при комнатной температурѣ или при 38°, нисколько не обладаетъ нейтрализующими свойствами, даже употребленный въ большомъ количествѣ“. Этотъ фактъ нисколько насъ не удивилъ бы, если бы дѣло шло о животномъ, нечувствительномъ къ тетанусу: но дѣло именно въ томъ, что лягушка очень чувствительна, какъ это мы видѣли въ предъидущей главѣ. На холоду она съ трудомъ заболѣваетъ столбнякомъ, но выше 25°—30° она дѣлается очень чувствительной. Черепахи—животныя совершенно невосприимчивыя къ этому токсину; ихъ мозгъ, однако, превращенный въ эмульсію и смѣшанный съ тетаническимъ токсиномъ, обладаетъ до нѣкоторой степени способностью предохранять отравленіе у животныхъ чувствительныхъ. А между тѣмъ

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1898, стр. 602.

мозгъ живой лягушки поглощаетъ тетанической токсинъ, какъ это слѣдуетъ изъ опытовъ Моргенрота. Надо, значитъ, полагать, что живые элементы мозга и элементы мозговой эмульсии различно резорбируютъ тетанической токсинъ. Это замѣчаніе справедливо также для нѣкоторыхъ другихъ токсиновъ. Дифтеритный ядъ весьма токсиченъ при впрыскиваніи въ мозгъ свинки и кролика. Въ этихъ условіяхъ даже крысы, какъ это показали Ру и Боррель (l. c. стр. 238), могутъ быть легко отравлены дифтеритнымъ токсиномъ. Извѣстныя дозы токсина, могущія быть впрыснуты крысамъ безъ всякаго для нихъ вреда, вызываютъ смертельное отравленіе, когда онѣ вводятся въ головной мозгъ. А между тѣмъ, эмульсія головного мозга, смѣшанная съ дифтеритнымъ токсиномъ, нисколько не въ состояніи предохранить отъ смерти животныхъ, чувствительныхъ къ токсину. Многочисленныя попытки, сдѣланныя съ цѣлью воспроизвести опытъ Вассермана и Такаки съ дифтеритнымъ токсиномъ, оказались вполнѣ тщетными. Точно также опыты съ змѣинымъ ядомъ дали отрицательные результаты. Кальметтъ ¹⁾ сдѣлалъ нѣсколько опытовъ съ эмульсіей мозга кроликовъ и змѣинымъ ядомъ, чтобы посмотрѣть, обладаютъ ли элементы нервной системы способностью нейтрализовать змѣиный ядъ, подобно тому, какъ это наблюдается для тетаническаго токсина. „Ни одна изъ этихъ эмульсій, утверждаетъ Кальметтъ, не обнаружилась ни антитоксическихъ, ни превентивныхъ свойствъ *in vitro*. Нельзя поэтому установить аналогіи между дѣйствіемъ нервныхъ элементовъ на тетанической токсинъ и на змѣиный ядъ“. А между тѣмъ змѣиный ядъ, подобно дифтеритному токсину и тетаническому, оказываетъ несомнѣнное дѣйствіе на первые центры.

Извѣстно съ другой стороны, что способность фиксироваться на мозговой субстанціи не принадлежитъ исключительно тетаническому токсину. Кемпнеръ и Шенилевскій ²⁾ получили этотъ самый результатъ съ токсиномъ ботулизма (продуктъ выдѣленія анаэробнаго микроба, открытаго ванъ-Эрменгемомъ и вызывающаго кишечное отравленіе при питаніи извѣстными продуктами). Головной мозгъ и спинной мозгъ свинки, въ состояніи эмульсии, смѣшанные съ токсиномъ ботулизма, мѣшаютъ отравленію животныхъ, чувствительныхъ къ этому токсину, совершенно также, какъ это наблюдали Вассерманъ и Такаки во всѣхъ опытахъ надъ тетанусомъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 343.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXII, стр. 213.

Кемпнеръ и Шепилевскій пожелали изучить ближе то вещество или тѣ вещества, которыя заключаются въ нервныхъ центрахъ и которыя, фиксируя токсинъ, препятствуютъ отравленію; они замѣтили, что, если впрыснуть смѣсь лецитина или холестерина съ этимъ токсиномъ, или же если впрыснуть эти вещества порознь, но въ одно время, то можно предохранить мышь отъ смерти такъ же, какъ это достигается съ мозговымъ веществомъ. Наоборотъ, если впрыснуть лецитинъ или холестеринъ раньше, чѣмъ токсинъ, то результатъ получается совсѣмъ иной. Въ этомъ случаѣ указанная вещества неспособны были воспрепятствовать отравленію, между тѣмъ какъ мозговое вещество обнаруживало несомнѣнное превентивное дѣйствіе. Кемпнеръ и Шепилевскій замѣтили также, что нагрѣваніе отражается на мѣшающемъ дѣйствіи лецитина или холестерина въ меньшей степени, чѣмъ на эмульсін изъ мозга.

Эти самые ученые распространили свои изслѣдованія на дѣйствіе жировъ; они установили, что оливковое масло, нейтрализованное щелочью и смѣшанное съ двойною и даже четверною смертельною дозою ботулическаго токсина, предохраняетъ мышей и свинокъ отъ смертельнаго отравленія. Тирозинъ также оказался способнымъ предохранить мышей отъ отравленія этимъ ядомъ не только въ томъ случаѣ, когда онъ впрыскивался въ одно время, но даже когда онъ впрыскивался 24 часами ранѣе, чѣмъ этотъ ядъ. Въ заключеніе своей работы Кемпнеръ и Шепилевскій говорятъ, что имъ удалось констатировать „предохраняющій эффектъ по отношенію къ ботулизму не только съ веществомъ нервныхъ центровъ, но и съ разными другими веществами“ (стр. 221). Опыты свои съ холестериномъ и тирозиномъ они предприняли, основываясь на предшествовавшихъ изслѣдованіяхъ Физаликса ¹⁾, показавшаго, что желчныя соли, равно какъ холестеринъ и тирозинъ, способны предохранить животныхъ отъ змѣйнаго яда.

Принимая въ соображеніе вышеуказанные факты, надо полагать, что въ дѣйствіи нервныхъ центровъ на токсины главная роль принадлежитъ жировымъ веществамъ; послѣднія фиксируютъ въ теченіе нѣкотораго времени яды, позволяя такимъ образомъ организму избѣгать ихъ вреднаго дѣйствія. Интересно отмѣтить тотъ фактъ, что токсическое дѣйствіе тетаническаго токсина можетъ быть нейтрализовано и другими веществами, по-

¹⁾ Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1897, стр. 1053; 1898, стр. 431; C. r. de la Soc. de Biologie, 1897, стр. 1057 и 1898, стр. 153.

мимо мозговой эмульсии. Такъ, въ лабораторіи Ру было установлено Студенскимъ¹⁾, что карминъ фиксируетъ тетаническій токсинъ и мѣшаетъ послѣднему дѣйствовать на морскихъ свинокъ. Но эта фиксація на карминъ такъ же мало прочна, какъ и фиксація на мозговой субстанціи. Если карминъ, фиксировавшій тетанотоксинъ помѣститъ въ дистиллированную воду, то токсинъ окисляется и жидкость въ состояніи вызвать столбнякъ у животнаго. Эта фиксація, будь она на карминъ или на мозговомъ веществѣ, не сопровождается разрушеніемъ или исчезновеніемъ токсина. Если предварительно карминъ растворить или промацерировать въ водѣ (особенно въ горячей), то онъ теряетъ затѣмъ способность фиксировать токсинъ и не въ состояніи поэтому предохранить отъ отравленія. Точно также стерилизація кармина, въ физиологическомъ растворѣ, при 120°, 100° и даже при 60°, лишаетъ его защитительной способности, между тѣмъ какъ нагрѣваніе въ сухомъ видѣ и въ пажныхъ трубкахъ нисколько на этой способности не отражается.

Карминъ, берущій начало изъ жирового вещества кошенили оказываетъ антитоксическое дѣйствіе, аналогичное тому, которое наблюдается при маперациі нервныхъ центровъ. Если это дѣйствіе обязано присутствію жировъ, то дѣлается понятнымъ, почему головной мозгъ лягушки, бѣдный жиромъ, неспособенъ фиксировать тетаническій токсинъ и предохранить животное отъ его вреднаго дѣйствія. Какъ бы то ни было, тотъ фактъ, что вещества различнаго свойства способны оказывать на токсины такое же вліяніе, какъ эмульсія нервныхъ центровъ, не позволяетъ смотрѣть на опытъ Вассермана и Такаки какъ на доказательство того, что тетаническій антитоксинъ происхожденія первнаго. Аналогія съ данными извѣстными относительно антицитотоксиновъ и изложенными въ пятой главѣ, говоритъ также противъ этой гипотезы. Напомнимъ читателю, что обѣ составныя части антиспермотоксина, антицитазъ и антиспермофиксаторъ, вырабатываются хорошо и у животныхъ кастрированныхъ, слѣдовательно, онѣ берутъ свое начало не отъ сперматозондовъ, представляющихъ элементы чувствительные къ спермотоксину. Факты извѣстные относительно антигеммотоксиновъ указываютъ также на то, что послѣдніе происходятъ отъ другихъ элементовъ, чѣмъ красные кровяные шарики.

Это послѣднее положеніе какъ будто находится въ противо-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 126.

рѣчинъ съ весьма интересными изслѣдованіями Рансома ¹⁾ надъ гемолитическимъ дѣйствіемъ сапонина, произведенными въ лабораторіи Мейера въ Марбургѣ. Этотъ глюкозидъ растворяетъ красные кровяные шарики многихъ позвоночныхъ, благодаря своей способности фиксироваться на стромѣ этихъ шариковъ. Сапонинъ, оказывается, соединяется съ холестериномъ стромы, вслѣдствіе чего красные шарики измѣняются и позволяютъ гемоглобину диффундировать въ окружающую среду. Но этотъ же холестеринъ, благодаря которому ядъ попадаетъ въ шарики, мѣшаетъ послѣднимъ растворяться, когда они омываются кровяной сывороткой. Кровяная сыворотка играетъ роль антитоксина по отношенію къ сапонину благодаря заключающемуся въ ней холестерину. Холестеринъ сыворотки, фиксируясь на сапонинѣ, мѣшаетъ ему пробраться къ краснымъ шарикамъ и исполняетъ такимъ образомъ функцію хорошо устроеннаго громоотвода. Наоборотъ, когда холестеринъ стромы шариковъ фиксируется на сапонинѣ, то онъ имъ оказываетъ дурную услугу, какъ это случается съ плохо устроеннымъ громоотводомъ. Въ виду этихъ фактовъ, находящихся въ согласіи съ постулатами теоріи Эрлиха, Рансомъ предположилъ, что въ вопросѣ гемолизиновъ и антигемолизиновъ холестеринъ можетъ быть играетъ аналогичную роль. Опыты его однако не оправдали этого предположенія.

Въ виду того что, по опытамъ Кальметта ²⁾ и по мнѣнію Эрлиха, алколоиды и глюкозиды вообще, не въ состояніи дать начало антитоксинамъ, можно было бы считать бесполезными попытки получить антисапонинъ съ тѣмъ, чтобы сравнить его съ холестериномъ. Но въ этихъ тонкихъ вопросахъ не слѣдуетъ слишкомъ полагаться на соображенія а priori. До послѣдняго времени полагали, что вещества со сложной молекулой, какъ бѣлковыя вещества, токсины и растворимые ферменты, должны всегда вырабатываться въ организмѣ противотѣла; въ то время, какъ простыя тѣла, имѣющія опредѣленный химическій составъ, этимъ свойствомъ не обладаютъ. Въ дѣйствительности вопросъ этотъ стоитъ теперь нѣсколько иначе. Въ пятой главѣ мы уже упоминали о безуспѣшныхъ попыткахъ Эрлиха и Моргенрота получить извѣстные антификсаторы. А между тѣмъ фиксаторы принадлежатъ къ числу тѣлъ, способныхъ вызвать образованіе противотѣла, какъ это слѣдуетъ изъ изслѣдованій Бордэ и изъ нашихъ

¹⁾ Deutsche medic. Wochenschr., 1901, стр. 194.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 244.

существенных. С другой стороны, некоторые минеральные или органические вещества, введенные животному, могут также оказывать влияние. Этот совершенно непредвиденный факт пришлось констатировать Безредки¹⁾ когда он производил в своей лаборатории свои исследования на предметности к мышьяку. Автор задумал лишь изучить механизм невосприимчивости по отношению к мышьяку, исследовав ее лишь в виду возможности какого бы то либо антитоксического действия, которое было констатируемо на основании предыдущих работ. Но это действие было настолько очевидным, что не было возможности с ним не считаться.

Синтетический животный, иммунизированный против мышьяковистой кислоты, оказывается одновременно предохранительными и антитоксическими свойствами по отношению к дозе мышьяка, убивающей крысу в 48 часов. Маришима²⁾ работавший в лаборатории Гейманса, в Генте, высказывает сомнение по поводу этих результатов. Но его возражения не могут поколебать данных Безредки, основанных на весьма точных и многочисленных опытах, при которых мы сами присутствовали.

Маришима допустил из виду некоторые важные обстоятельства и производил свои опыты, не определяя их всегда контрольными опытами. Это между тем весьма важно, так как восприимчивость крысы к мышьяку зависит от массы различных причин и в известная времена она может гораздо труднее приходить к мышьяку, чем в другие. Только путем продолжительных и многочисленных опытов можно прийти к точным и доказательным результатам.

Итак из этих фактов, а считать полезным установить, нельзя ли введением живого животного получить против антитоксическое действие как по отношению к мышьяку, и если это возможно, то не может ли это антитоксическое действие увеличивать восприимчивость животного к мышьяку. И поэтому повторить Безредку поставил опыты в этом направлении. Нь-сентиниме, опытами вдумчивыми в в течение времени (более двух месяцев) предыдущием делом опытов, но как и безредка по истечении этого времени не обнаружил увеличения восприимчивости животного. В данных случаях, следовательно, согласно

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 471.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur de Pharmaco-dynamie et de Therapie, 1900, т. VII, стр. 177.

теоріи Эрлиха, глюкозидъ не далъ начало антитоксину, и наши свѣдѣнія о происхожденіи противотѣль такимъ образомъ не подвинулись впередъ.

Въ своей первой статьѣ, посвященной теоріи боковыхъ цѣпей, Эрлихъ настаивалъ на нервномъ происхожденіи антитетанина, указывая на это, какъ на примѣръ образованія антитоксина органами, которые чувствительны къ данному яду. Но съ тѣхъ поръ какъ Эрлихъ сталъ различать гаптофорную и токсифорную группы въ токсической молекулѣ, онъ приписываетъ самое важное значеніе боковой цѣпи, фиксирующей гаптофорную группу. „Образованіе антитоксина — заявилъ онъ въ своей вступительной рѣчи, произнесенной во франкфуртскомъ институтѣ ¹⁾ — кажется такимъ образомъ совершенно независимымъ отъ дѣйствія токсифорныхъ элементовъ“. Другими словами, для того чтобы клѣтка была способна произвести антитоксинъ, нѣтъ никакой надобности, чтобы она была чувствительна къ токсическому дѣйствію яда; необходимо только, чтобы она обладала рецепторами, или боковыми цѣпями, способными войти въ соединеніе съ гаптофорной группой токсина. Вотъ почему удалось получить антитоксины, какъ это было указано выше, исходя изъ измѣненныхъ токсиновъ, которыхъ токсическое дѣйствіе ничтожно и которые между тѣмъ сохраняютъ способность входить въ соединеніе съ антитоксическими веществами. По Эрлиху, эти измѣненные токсины суть токсонды, въ которыхъ токсифорная группа совершенно уничтожена, „въ то время, какъ гаптофорная, завѣдующая образованіемъ иммунизирующихъ веществъ, осталась въ полной своей неприкосновенности“. Понятно, что въ подобныхъ условіяхъ тетанической антитоксинъ можетъ образоваться и не въ нервныхъ центрахъ, а также въ другихъ органахъ. Для этого достаточно, чтобы помимо нервныхъ клѣтокъ существовали другіе живые элементы, которые были бы способны фиксировать тетанической токсинъ, или, выражаясь языкомъ Эрлиха, чтобы существовали элементы съ боковыми цѣпями, имѣющіе сродство къ гаптофорной группѣ тетаническаго яда.

Дэпитцъ ²⁾ уже высказалъ предположеніе, что у кролика тетанической токсинъ можетъ фиксироваться не только на нервныхъ элементахъ, но также на разнаго рода другихъ клѣткахъ.

Существованіе такихъ клѣтокъ, помимо нервной системы, бо-

¹⁾ Semaine médicale, 1899, 6 décembre, стр. 411.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift., 1897, стр. 428

лѣе чѣмъ гипотетично; это очень ясно вытекаетъ изъ опытовъ Ру и Борреля надъ головномозговымъ столбнякомъ. Чтобы вызвать эту болѣзнь у кролика, достаточно ему ввести непосредственно въ головной мозгъ самую малую дозу токсина. Если ввести гораздо большія дозы этого самага токсина въ подкожную клѣтчатку, то кроликъ остается здоровымъ или же представляетъ легкій и скоропреходящій тетанусъ. „Невосприимчивость кролика къ тетаническому токсину, при введеніи его обыкновеннымъ путемъ“—заключаютъ изъ предъидущаго Ру и Боррель (l. c. стр. 209), „объясняется не тѣмъ, что его нервные центры обладаютъ относительной нечувствительностью, а тѣмъ несомнѣнно, что большая часть введеннаго яда не доходитъ до нервныхъ клѣтокъ и гдѣ-то раньше разрушается въ организмѣ“.

Эти самые экспериментаторы замѣтили, что для морскихъ свинокъ количество тетаническаго яда, необходимое чтобы вызвать смертельный тетанусъ, одно и то же или почти одно и то же, будетъ-ли этотъ ядъ введенъ непосредственно въ мозгъ или въ подкожную клѣтчатку; этотъ фактъ указываетъ на то, что у этого столь чувствительнаго животнаго не происходитъ разрушенія токсиновъ внѣ нервныхъ центровъ, и что введенный токсинъ цѣликомъ попадаетъ безъ задержки въ нервные центры. Какъ видно изъ доклада, сдѣланнаго Эрлихомъ на всемірномъ медицинскомъ конгрессѣ въ Парижѣ (въ августѣ 1900 г.), этотъ ученый соглашается съ этими заключеніями; вотъ какъ онъ выражается въ десятомъ и одиннадцатомъ изъ своихъ положеній: „рецепторы существуютъ или исключительно въ извѣстныхъ тканяхъ, или въ большинствѣ органовъ (примѣръ тетаническаго яда въ организмѣ свинокъ и кроликовъ)“ „.... присутствіе многочисленныхъ рецепторовъ въ менѣе важныхъ органахъ можетъ служить причиной уменьшенія чувствительности организма къ этому токсину, въ силу извѣстнаго рода отклоненія молекулъ токسينа“¹⁾. По этому случаю полезно будетъ напомнить различіе въ чувствительности, наблюдаемое у свинокъ и у кроликовъ, когда имъ впрыскиваются малыя, но часто повторяемыя дозы тетаническаго токсина, какъ это дѣлалъ Кнорръ въ своихъ опытахъ, о которыхъ упоминалось выше. Свинокъ, подвергающіяся этимъ впрыскиваніямъ, погибаютъ отъ тетануса раньше, чѣмъ онѣ успѣваютъ получить количество токسينа, составляющее ми-

¹⁾ Comptes rendus du Congrès international de Médecine de Paris. Section de bactériologie et de parasitologie, Paris, 1901, стр. 30.

нимальную смертельную дозу при одиночномъ впрыскиваніи. Напротивъ, кролики отлично выносятъ повторныя дозы и въ скоромъ времени приобрѣтаютъ иммунитетъ по отношенію къ пятерной смертельной дозѣ. Кнорръ объяснялъ это различіе гиперсенсibiliзаціей нервныхъ центровъ свинокъ и приобрѣтенною нечувствительностью этихъ самыхъ органовъ у кроликовъ. Изъ опытовъ Ру и Борреля надъ головно-мозговымъ тетанусомъ кроликовъ, вакцинированныхъ противъ тетануса, слѣдуетъ однако, что у этихъ животныхъ никакой потери чувствительности не наблюдается. Надо поэтому подыскать этому явленію другое объясненіе. У кроликовъ, которые подвергаются впрыскиванію малыхъ и повторныхъ дозъ токсина, этотъ послѣдній все болѣе и болѣе задерживается извѣстными клѣточными элементами, которые мѣшаютъ ему добраться до нервныхъ центровъ. Кромѣ того, этотъ токсинъ можетъ быть нейтрализованъ образующимся вскорѣ антитоксиномъ. По изслѣдованіямъ Кнорра¹⁾, антитоксинъ у кроликовъ появляется въ тѣхъ случаяхъ, когда у этихъ животныхъ, заболѣвшихъ легкой формой тетануса, оконечности остаются еще въ продолженіе цѣлыхъ недѣль сокращенными.

У свинокъ, представляющихъ эту форму тетануса, нельзя найти антитоксина въ сколько-нибудь замѣтномъ количествѣ, даже послѣ ихъ окончательнаго выздоровленія. Всѣ эти факты вполне гармонируютъ съ предположеніемъ, что, помимо нервной системы, въ организмѣ существуютъ клѣтки, которыя поглощаютъ тетаническій токсинъ и вырабатываютъ антитоксинъ. У кроликовъ и у куръ эта особенность выражена въ гораздо большей степени, чѣмъ у морскихъ свинокъ. По изслѣдованіямъ Кнорра, „куры вырабатываютъ значительныя количества антитоксина, въ то время, какъ тетаническіе симптомы находятся еще въ стадіи прогрессированія“. А у этого животнаго, какъ это мы доказали²⁾, часть введеннаго тетаническаго токсина поглощается лейкоцитами. Вызывая асептическіе эксудаты у куръ, которымъ былъ предварительно привитъ тетаническій токсинъ, я могъ убѣдиться въ томъ, что эти эксудаты, которые гораздо богаче лейкоцитами, чѣмъ кровь, заключаютъ также и болѣе токсина, чѣмъ кровь. Я также наблюдалъ болѣе или менѣе сильно выраженный лейкоцитозъ у куръ послѣ впрыскиванія несмертельныхъ дозъ тетаническаго токсина. Весьма поэтому возможно, что именно лейкоци-

¹⁾ Münchener medic. Wochenschr., 1898, стр. 321.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 808.

тамъ и принадлежитъ роль защитниковъ организма противъ проникновенія яда въ чувствительные нервные центры.

Значительная чувствительность лейкоцитовъ по отношенію къ бактеріальнымъ токсинамъ позволяла думать, что эти клѣтки играютъ важную роль въ борьбѣ организма съ этими ядами. При впрыскиваніи ихъ животнымъ, обыкновенно наблюдается рѣзкій гиперлейкоцитозъ крови. Шатнэ ¹⁾ произвелъ по этому вопросу въ моей лабораторіи цѣлый рядъ опытовъ надъ животными, впрыскивая имъ токсины бактерій (тетануса и дифтерита), растеній явнобрачныхъ (рицинъ и абринъ) и животного происхожденія (змѣиный ядъ). Ему удалось замѣтить большую аналогію съ явленіями, наблюдаемыми при инфекціяхъ микробами. Когда смерть наступаетъ быстро, количество лейкоцитовъ значительно уменьшается; когда животныя выживаютъ болѣе 24 часовъ или окончательно выздоравливаютъ, то у нихъ наблюдается гиперлейкоцитозъ, часто весьма рѣзко выраженный. У свинокъ, столь чувствительныхъ къ тетанусу, даже послѣ впрыскиванія нѣскольکو разъ смертельной дозы тетаническаго токсина, наблюдается рѣзкій лейкоцитозъ; число лейкоцитовъ остается стаціонарнымъ или уменьшается только въ томъ случаѣ, когда вводится доза въ сто разъ болѣе смертельной. Въ этомъ отношеніи явленіе, наблюдаемое у свинки, аналогично съ тѣмъ, что извѣстно для сибиреязвенной палочки. Зараженіе этимъ столь вирулентнымъ микробомъ сопровождается сильнымъ лейкоцитозомъ, но собравшіеся лейкоциты оказываются неспособными захватить микробовъ и воспрепятствовать ихъ вредному дѣйствию. У другихъ животныхъ, какъ напримѣръ, у кроликовъ и у куръ, вмѣшательство лейкоцитовъ болѣе дѣйствительно, и по отношенію къ сибиреязвеннымъ палочкамъ, и по отношенію къ тетаническому токсину.

Когда этотъ самый токсинъ вводится не въ растворенномъ видѣ, а вмѣстѣ съ тѣлами микробовъ его содержащихъ, борьба организма облегчается. Въ этихъ условіяхъ даже очень чувствительныя животныя могутъ обнаружить значительную невосприимчивость.

Вальаръ и Венсанъ ²⁾ показали, что если впрыснуть свинкамъ живыхъ тетаническихъ бациллъ или споры этихъ бациллъ, лишенныхъ свободнаго токсина, то происходитъ большой наплывъ лейкоцитовъ; послѣдніе пожираютъ бациллъ и ихъ споры и мѣ-

¹⁾ Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines, Paris, 1894.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 1.

шаютъ такимъ образомъ появленію инфекціи и интоксикаціи. Токсинъ, заключающійся въ поглощенныхъ микробахъ, становится безвреднымъ, что доказываетъ защитительную роль лейкоцитовъ по отношенію къ токсину. Это замѣчаніе можетъ быть примѣнено и къ объясненію выживанія животныхъ очень чувствительныхъ къ тетанусу, когда имъ впрыскивается смѣсь токсина съ мозговой эмульсіей или съ карминомъ. Какъ мы уже упоминали, въ этой смѣси токсинъ фиксируется на извѣстныхъ частяхъ мозга и на зернахъ кармина. Эта фиксація очень непрочна, и токсинъ легко отщепляется; но разъ эта смѣсь введена въ организмъ, она вызываетъ очень сильное скопленіе лейкоцитовъ; послѣдніе захватываютъ частички мозга и зерна кармина и вмѣстѣ съ ними они захватываютъ также токсинъ. Опыты Вассерманна и Такаки, а также опыты Студенскаго очень легко объяснить, если допустить вмѣшательство двухъ защитительныхъ процессовъ: первый имѣетъ задачей фиксировать токсинъ, помѣщать ему диффундировать и такимъ образомъ быстро добраться до живыхъ нервныхъ клѣтокъ, второй сводится къ поглощенію фиксированнаго токсина лейкоцитами, клѣтками, обладающими рецепторами для гаптофорной группы токсина и въ то же время нечувствительными къ его группѣ токсифорной. Когда одинъ изъ этихъ двухъ факторовъ отсутствуетъ, столбнякъ неизбеженъ. Вотъ почему въ опытахъ Курмона и Дойопа падъ смѣсью тетаническаго токсина и мозговой эмульсии лягушекъ привитыя этой смѣсью животныя погибали отъ тетануса, не смотря на наплывъ лейкоцитовъ. Такъ какъ въ указанныхъ условіяхъ токсинъ не фиксируется на частичкахъ мозговой эмульсии, то вмѣшательство лейкоцитовъ не въ состояніи увѣнчаться успѣхомъ.

Поглощеніе тетаническаго токсина становится очевиднымъ, когда изучаютъ въ деталяхъ опыты съ тетаническими спорами Вальара, или опыты Вассерманна и Такаки со смѣсью мозговой эмульсии и токсина, или наконецъ опыты Студенскаго со смѣсью токсина съ карминомъ. Но когда приходится привести неоспоримыя, осязательныя доказательства въ пользу присутствія тетаническаго токсина внутри лейкоцитовъ, нагруженныхъ спорами, или частичками мозга, или зернами кармина, встрѣчаются очень крупныя затрудненія. Какимъ образомъ въ самомъ дѣлѣ доказать съ очевидностью присутствіе этого яда, фиксировавшагося на разныхъ тѣлахъ, какъ не впрыскиваніемъ его въ организмъ? Вотъ почему при изученіи реакціи организма на яды весьма важно обращаться къ **такимъ тѣламъ**, присутствіе кото-

рыхъ можетъ быть легче доказано, чѣмъ присутствіе бактеріальныхъ токсиновъ. Обратимся прежде всего къ алкалоидамъ, которые представляютъ въ этомъ отношеніи большія преимущества, и въ частности, къ атропину. Извѣстно, что кролики легко переносятъ крупныя дозы сѣрноокислаго атропина даже въ томъ случаѣ, если послѣдній вводится непосредственно въ кровь. Наоборотъ, достаточно ввести въ мозгъ кролика, по способу Ру и Борреля, незначительныя количества атропина, какъ это показали Кальметтъ ¹⁾, чтобы вызвать смертельное отравленіе. Если ввести въ мозгъ кролику сотую часть той дозы, которая, будучи впрыснута въ кровь, не вызываетъ никакихъ измѣненій, то уже черезъ нѣсколько минутъ можно наблюдать чрезвычайно рѣзкое расширеніе зрачковъ, сильное возбужденіе, увеличеніе рефлексовъ и общую анестезію. Послѣ этого наступаетъ параличъ и наконецъ смерть черезъ три или четыре часа послѣ впрыскиванія. Естественная невосприимчивость кролика по отношенію къ атропину должна быть отнесена къ той же категоріи явленій, что и невосприимчивость къ морфину. Ее слѣдуетъ приписать не врожденной нечувствительности нервныхъ клѣтокъ, а нѣкоторой другой причинѣ, которая препятствуетъ алкалоиду дойти до этихъ клѣточныхъ элементовъ. Чтобы выяснитъ механизмъ этой невосприимчивости, Кальметтъ впрыснулъ въ вены кроликовъ довольно значительное количество сѣрноокислаго атропина (0,2); затѣмъ онъ пустилъ этимъ животнымъ кровь и собралъ отдѣльно кровяную плазму и бѣлые кровяные шарики, отдѣливши ихъ другъ отъ друга помощью центрофуги. Будучи впрыснуты въ мозгъ другихъ кроликовъ, плазма и шарики вызвали различную реакцію. Въ то время какъ явленія, послѣдовавшія послѣ крупныхъ дозъ плазмы, ограничились кратковременнымъ возбужденіемъ и скоропреходящимъ расширеніемъ зрачковъ, напротивъ того, введеніе такого же количества лейкоцитовъ сопровождалось тяжелыми явленіями, а часто и смертью въ 7—12 часовъ.

Кальметтъ заключилъ изъ своихъ опытовъ, что атропинъ не остается въ жидкой части тѣла, такъ какъ въ сывороткѣ онъ находится въ видѣ слѣдовъ, но что онъ задерживается и поглощается, почти тотчасъ же послѣ впрыскиванія, бѣлыми кровяными шариками ²⁾. Этотъ результатъ былъ подтвержденъ Ломба-

¹⁾ Cinquantenaire de la Société de Biologie. Юбилейный выпускъ. 1899. стр. 202.

²⁾ Быстрое исчезновеніе ядовъ изъ крови вытекаетъ также изъ опытовъ Беринга, Дэнигца, Декроли и Русса (Archives intern. de Pharma-

ромъ ¹⁾ въ другой серіи опытовъ. Онъ впрыснулъ кроликамъ и свинкамъ довольно большія количества сѣрнокислаго атропина, послѣ чего онъ пустилъ имъ кровь и собралъ отдѣльно различныя части крови. Эти послѣднія онъ затѣмъ ввелъ не въ мозгъ кроликамъ, а впрыснулъ котамъ, которые очень чувствительны къ атропину. Коты, которые получили красныя кровяныя шарики и плазму, показали самыя незначительныя явленія отравленія. Наоборотъ, у тѣхъ котовъ, которымъ было впрыснуто соотвѣтствующее количество лейкоцитовъ, наблюдались гораздо болѣе тяжелыя явленія отравленія, какъ фотофобія, чрезвычайное расширение зрачковъ, дисфагія и продолжительный поносъ.

Естественная невосприимчивость животныхъ къ атропину такъ сильно выраженная, несмотря на чувствительность ихъ нервныхъ элементовъ, объясняется такимъ образомъ поглощеніемъ атропина лейкоцитами. Это положеніе удалось оправдать благодаря тонкимъ физиологическимъ реактивамъ, извѣстнымъ для нѣкоторыхъ алкалоидовъ. По отношенію къ мышьяку демонстрація могла быть сдѣлана полная, такъ какъ поглощеніе этого минеральнаго яда лейкоцитами можетъ быть доказано химическимъ путемъ.

Въ то время, какъ я производилъ свои изслѣдованія надъ лейкоцитарными явленіями при отравленіяхъ, я могъ констатировать ²⁾, что у кроликовъ, которымъ впрыскиваются смертельныя дозы мышьяковистой кислоты, наблюдается сильное уменьшеніе числа бѣлыхъ шариковъ въ крови. Напротивъ, у кроликовъ, приученныхъ къ мышьяку, тѣ дозы мышьяка, которыя вызывали гиполейкоцитозъ и смерть у контрольныхъ, давали сильное увеличеніе числа лейкоцитовъ.

Позднѣе, Безрѣдка ³⁾ предпринялъ по этому вопросу рядъ точныхъ и систематическихъ изслѣдованій, которыя привели его къ весьма интереснымъ результатамъ. Чтобы упростить условія опыта, ему пришло на мысль ввести въ организмъ трехсѣрнистый мышьякъ; эта соль имѣетъ то преимущество, что она трудно растворима, ее легко узнать по ея оранжевому цвѣту и къ тому

col. et de thérap., 1899. т. VI, стр. 211) надъ эмѣинымъ ядомъ и надъ дифтеритнымъ и тетаническимъ токсинами, а также изъ опытовъ Гейманса и Мазуана (Ibid., 1901. т. VIII, стр. 1) надъ яблочными и пировинокаменными нитридами. Черезъ нѣсколько минутъ послѣ впрыскиванія въ вены, эти яды поглощаются клѣточными элементами.

¹⁾ Contribution à l'étude physiologique du leucocyte, Paris, 1901, стр. 39.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 719.

³⁾ Ibid., 1899, т. XIII, стр. 49 и 209.

же она очень токсична. Когда въ брюшную полость свинки вводить несмертельныя дозы этой соли, происходитъ прежде всего постепенное уменьшеніе бѣлыхъ шариковъ въ перитонеальной жидкости. Въ числѣ этихъ послѣднихъ главную роль почти исключительно играютъ макрофаги, которые и захватываютъ желто-красныя зерна трехсѣрнистаго мышьяка. Черезъ очень короткое время все количество впрыснутой соли заключается внутри лейкоцитовъ перитонеума, и животныя, представляющія столь сильно выраженный фагоцитозъ, остаются совершенно здоровыми. Захваченныя зерна могутъ быть еще въ продолженіе нѣсколькихъ дней наблюдаемы внутри макрофаговъ; но съ теченіемъ времени эти зерна мышьяка распадаются на все болѣе и болѣе мелкія части и въ концѣ концовъ исчезаютъ. Происходитъ раствореніе трехсѣрнистаго мышьяка внутри фагоцитовъ и по всей вѣроятности превращеніе этой соли въ другое соединеніе мышьяка, безвредное для организма. Это послѣднее, растворившись, выдѣляется изъ макрофаговъ и подъ конецъ оставляетъ организмъ вмѣстѣ съ мочей.

Такъ какъ захватываніе трехсѣрнистаго мышьяка и превращеніе его въ безвредное состояніе совершается при посредствѣ фагоцитовъ, то нужно было предвидѣть, что удаленіе этихъ защитительныхъ клѣтокъ должно было бы повести къ смертельному отравленію даже при такихъ дозахъ, которыя въ нормальныхъ условіяхъ свинками легко переносятся. И дѣйствительно, когда Безрѣдка наполнилъ камышевыя мѣшечки трехсѣрнистымъ мышьякомъ и ввелъ эти мѣшечки въ брюшную полость свинкамъ, то въ скоромъ времени появились симптомы отравленія, а затѣмъ, въ зависимости отъ количества введеннаго яда, наступала и смерть черезъ болѣе или менѣе короткое время. Достаточно было даже ослабить фагоцитарную функцію предварительнымъ впрыскиваніемъ кармина, чтобы свинки затѣмъ погибали отъ дозъ трехсѣрнистаго мышьяка, неспособныхъ убить при нормальныхъ условіяхъ. Фагоциты, наѣвшись зеренъ кармина, оказались затѣмъ не въ состояніи поглотить достаточно трехсѣрнистаго мышьяка, чтобы предохранить животное отъ смерти. Наоборотъ, когда Безрѣдка искусственнымъ путемъ вызывалъ предварительно въ брюшной полости наплывъ лейкоцитовъ, онъ могъ усилить резистентность животныя и сдѣлать ихъ невосприимчивыми къ такимъ дозамъ трехсѣрнистаго мышьяка, которыя при обыкновенныхъ условіяхъ были безусловно смертельны. Всѣ эти приведенные факты говорятъ единогласно въ пользу того, что, благодаря своей

способности захватывать трехсѣрнистый мышьякъ и подвергать его извѣстному превращенію, фагоциты оказываютъ спасительное и иммунизирующее вліяніе на животный организмъ. Аналогія между главнѣйшими явленіями защиты организма въ только что указанныхъ примѣрахъ съ тѣмъ, что наблюдается при иммуни-тетѣ микробномъ, дѣйствительно весьма большая.

Послѣ того какъ Безрѣдка точно установилъ роль макрофаговъ при борьбѣ организма съ мало растворимой солью мышьяка, онъ занялся изслѣдованіемъ лейкоцитарныхъ явленій, наблюдающихся при отравленіи растворимыми соединеніями мышьяка. Онъ употребилъ для своихъ опытовъ мышьяковистую кислоту; ему удалось констатировать, что, если впрыскивать животнымъ дозы мышьяка, убивающія скорѣе, чѣмъ въ 24 часа, то въ крови наблюдается уменьшеніе числа лейкоцитовъ, если-же, напротивъ, впрыскивать дозы несмертельныя, то наблюдается сильный гиперлейкоцитозъ. Когда Безрѣдка впрыскивалъ смертельныя дозы мышьяка кроликамъ, приученнымъ къ мышьяку, то они показывали увеличеніе количества лейкоцитовъ совершенно такъ же, какъ это происходитъ у кроликовъ нормальныхъ, получившихъ несмертельную дозу. Всѣ эти колебанія въ числѣ лейкоцитовъ соответствуютъ вполнѣ тѣмъ, которыя были замѣчены при отравленіи трехсѣрнистымъ мышьякомъ, и они въ то же время указываютъ на то, что организмъ и защитительныя клѣтки относятся совершенно одинаково, будь это трудно растворимое или легко растворимое соединеніе мышьяка. Въ первомъ случаѣ было очень легко видѣть, что наплывъ лейкоцитовъ въ кровь и въ брюшной эксудатъ сопровождается захватомъ зеренъ трехсѣрнистаго мышьяка. Во второмъ случаѣ, когда дѣло шло о растворимомъ соединеніи, какова соль мышьяковистаго натрія, доказательство поглощенія было менѣе легко привести; но химическій анализъ составныхъ элементовъ крови позволилъ рѣшить этотъ вопросъ самымъ точнымъ образомъ. Безрѣдка впрыснулъ смертельную дозу этой растворимой соли кроликамъ, приученнымъ къ мышьяку, затѣмъ онъ имъ пустилъ кровь такимъ образомъ, чтобы можно было собрать отдѣльно плазму, бѣлые и красные шарики. Рядъ опытовъ, произведенныхъ въ этихъ условіяхъ, далъ согласные результаты, которые авторъ резюмировалъ такимъ образомъ: „хотя количество плазмы и красныхъ кровяныхъ шариковъ было больше количества лейкоцитовъ, мы тѣмъ не менѣе могли обнаружить присутствіе мышьяка исключительно въ лейкоцитахъ“ путемъ химическаго анализа. Бѣзрѣдкѣ такимъ образомъ уда-

лось обнаружить въ бѣлыхъ кровяныхъ шарикахъ присутствіе мышьяка только въ случаяхъ выживанія животныхъ и въ случаяхъ, сопровождавшихся явленіями гиперлейкоцитоза.

Этими опытами защитительная роль лейкоцитовъ при отравленіи мышьякомъ поставлена внѣ всякаго сомнѣнія; оставалось по-смотреть, дѣйствительно ли первные элементы, поставленные въ непосредственное соприкосновеніе съ мышьяковистокислымъ калиемъ, обнаруживаютъ такую чувствительность по отношенію къ этому яду. Введеніе раствора этой соли въ мозгъ показало, что достаточно одной сотой дозы того, что впрыскивается подъ кожу, чтобы вызвать тотъ же эффектъ, т. е. смертельное отравленіе. Этотъ результатъ, слѣдовательно, лишній разъ подтверждаетъ чувствительность нервныхъ центровъ, именно къ бактеріальнымъ токсинамъ, къ алкалоидамъ и другимъ ядамъ. Но только на примѣрѣ мышьяковистаго калия можно было доказать еще лучше, чѣмъ на всякомъ другомъ, что естественный и прибрѣтенный иммунитетъ обязаны поглощенію яда лейкоцитами. Эти клѣтки, будучи сами по себѣ гораздо менѣе чувствительны къ дѣйствию яда, чѣмъ нервныя элементы, предохраняютъ организмъ отъ отравленія.

Очевидно, что мышьякъ не есть единственное минеральное вещество, способное быть поглощеннымъ фагоцитами. Въ наукѣ извѣстны другіе факты, подтверждающіе только что сказанное. Еще задолго до изслѣдованій надъ мышьяковымъ отравленіемъ, Кобертъ, который въ то время былъ профессоромъ въ Дерптѣ, поручилъ своимъ ученикамъ Стендеру, Самойлову, Липскому и нѣкоторымъ другимъ ¹⁾ сдѣлать систематическія изслѣдованія надъ судьбою желѣза въ организмѣ. Для этой цѣли они пользовались легко растворимымъ соединеніемъ желѣза, или лучше сказать, наиболѣе растворимымъ, именно сахаратомъ окиси желѣза доктора Горнеманна, не выпадающемъ въ видѣ осадка въ щелочной средѣ. По опытамъ этихъ экспериментаторовъ, незначительная часть желѣза, введенная въ организмъ, выдѣляется почками и кишками, но самая главная часть задерживается въ органахъ, особенно въ печени, селезенкѣ и костномъ мозгу. Въ этихъ органахъ желѣзо поглощается лейкоцитами, которые его фиксируютъ на продолжительное время и затѣмъ выносятъ его въ кишки.

¹⁾ Arbeiten d. pharmakologischen Institutes zu Dorpat, 1893, 1894, т. VII—X.

Я имѣлъ случаи наблюдать судьбу этого желѣзнаго препарата доктора Горнеманна въ организмѣ позвоночныхъ различныхъ видовъ. Спустя нѣкоторое время послѣ введенія желѣза въ кровь, въ перитонеумъ или подъ кожу, его находятъ (помощью микрохимической реакціи съ желѣзосиннеродистымъ калиемъ) въ разныхъ категорияхъ фагоцитовъ, главнымъ образомъ, въ лейкоцитахъ, въ звѣздчатыхъ клѣткахъ печени и въ макрофагахъ селезеночной пульпы. Клѣтки, которыя не обладаютъ фагоцитарными функціями, каковы напр. базофильныя клѣтки Эрлиха, столь многочисленныя въ лимфѣ крысъ, содержатъ очень мало желѣза, въ то время какъ макро- и микрофаги имъ переполнены ¹⁾. По поводу этихъ данныхъ Вейгертъ ²⁾ сдѣлалъ возраженіе, что лейкоциты поглощаютъ только желѣзо, выпавшее въ видѣ зеренъ, но мои личные опыты мнѣ позволили убѣдиться, что на ряду съ зернами наблюдается настоящее поглощеніе и раствореннаго желѣза. Впрочемъ, послѣ опытовъ, произведенныхъ надъ мышьяковистымъ калиемъ, эти пренія потеряли свою первоначальную важность.

По Самофлову ³⁾, растворимыя соли серебра подвергаются въ организмѣ той же участи, что и сахаратъ окиси желѣза, т. е. также поглощаются фагоцитарными элементами. Прибавимъ къ этому, что по опытамъ Арнозана и Монтеля ⁴⁾ лейкоциты поглощаютъ медикаменты, какъ каломель и салициловый натрій.

Всѣ эти данныя служатъ лучшимъ доказательствомъ того, что фагоциты не должны быть рассматриваемы какъ клѣтки, способныя схватывать только трупы микробовъ и животныхъ клѣтокъ или же какъ элементы, боящіеся ядовъ и могущіе проявить свою защитительную функцію только подъ прикрытіемъ антитоксическихъ свойствъ.

Часто фагоциты обнаруживаютъ отрицательную чувствительность по отношенію ко многимъ ядамъ, если послѣдніе вводятся въ слишкомъ большомъ количествѣ. Но фагоциты такія клѣтки, которыя наиболѣе резистентны къ токсическимъ веществамъ и защищаютъ благородные элементы организма отъ отравленія. Въ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 719.

²⁾ Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse der allgem. Pathologie, 1899, 4-ый годъ, стр. 107.

³⁾ Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, 1893, т. IX, стр. 27.

⁴⁾ Сообщеніе, сдѣланное на XIII-омъ международномъ медицинскомъ конгрессѣ въ Парижѣ, 1900.

виду этого вполне естественно приписать фагоцитамъ роль борцовъ, охраняющихъ организмъ отъ ядовъ, и возникаетъ вопросъ, не они-ли и вырабатываютъ антитоксины. Выше мы видѣли, что едва ли можно приписать эту функцію элементамъ чувствительнымъ къ токсическому дѣйствию; такъ напримѣръ, едва-ли можно приписать сперматозоидамъ способность вырабатывать антиспермотоксинъ, или краснымъ кровянымъ шарикамъ способность вырабатывать антигемотоксинъ, или наконецъ, нервнымъ клѣткамъ — способность вырабатывать тетаническій антитоксинъ.

Такъ какъ, и по теоріи Эрлиха, только гаптоформная группа способна вызвать появленіе антитоксина у элементовъ, обладающихъ соотвѣтствующими рецепторами, то весьма возможно, что фагоциты, благодаря легкости, съ которой они поглощаютъ яды, занимаютъ важное мѣсто въ дѣлѣ образованія антитоксиновъ. Это предположеніе нами было уже высказано нѣсколько разъ, а также и нѣкоторыми другими учеными, въ числѣ которыхъ мы можемъ указать А. Готье¹⁾ и Ж. Курмона²⁾. При современномъ несовершенствѣ нашихъ познаній, это положеніе не можетъ быть въ достаточной степени доказано. Найдутся, можетъ быть, ученые, которые мнѣ возразятъ, что часто, несмотря на прививки микробовъ, живыхъ или мертвыхъ, организмъ не вырабатываетъ антитоксиновъ, хотя лейкоцитарная реакція и очень рѣзка. Не слѣдуетъ упускать изъ виду, что въ этихъ случаяхъ образуются противотѣла, въ видѣ фиксаторовъ, фагоцитарное происхожденіе которыхъ можетъ считаться доказаннымъ, но не существуетъ настоящихъ антитоксиновъ. Но надо имѣть въ виду, что различныя категоріи лейкоцитовъ представляютъ большія различія, и можетъ статься, что только извѣстная категорія лейкоцитовъ способна вырабатывать антитоксины. Когда животному прививаютъ микробовъ, будь это живые или мертвые, то въ большинствѣ случаевъ — антитоксиновъ не образуется, и въ этихъ случаяхъ реакція совершается главнымъ образомъ насчетъ макрофаговъ. Можно думать, что главный источникъ антитоксиновъ представляютъ макрофаги. Въ тѣхъ случаяхъ, въ которыхъ эти именно макрофаги фагоцитируютъ микробовъ, кровь приобретаетъ несомнѣнно антитоксическія свойства. Это, напримѣръ, наблюдается при человѣческой чумѣ, микробъ которой легко захватывается

¹⁾ Les toxines microbiennes et animales, Paris, 1896.

²⁾ Въ учебникъ Бушара. *Traité de pathologie générale*. 1900, т. III; статья о „воспаленіи“.

макрофагами. Въ этомъ случаѣ получается антитоксическая сыворотка даже въ томъ случаѣ, когда животному прививаются микробы, живые или мертвые. Этотъ фактъ былъ замѣченъ Ру и его сотрудниками. Другой примѣръ, который говоритъ въ пользу высказанной мною гипотезы, мы видимъ на кайманѣ. Изъ всѣхъ извѣстныхъ намъ животныхъ, кайманъ вырабатываетъ антитоксины легче всего и скорѣе всего.

Его лейкоцитарная система состоитъ изъ эозинофильныхъ макрофаговъ, заключающихъ грануляціи, и изъ макрофаговъ. Такъ какъ эозинофильныя клѣтки обладаютъ слабыми фагоцитарными функциями, то при впрыскиваніи микробовъ принимаютъ участіе почти исключительно макрофаги. Можно поэтому допустить съ извѣстною долею вѣроятности, что неприниманіе участія макрофагами въ борьбѣ и у каймана, и у животныхъ, привитыхъ чумой, является благопріятнымъ факторомъ для образованія антитоксиновъ и въ тоже время благопріятнымъ для проявленія дѣятельности макрофаговъ.

Если эти послѣдніе играютъ дѣйствительно главную роль въ образованіи антитоксиновъ, то нужно ожидать того, что эта функція должна принадлежать не только подвижнымъ макрофагамъ крови и лимфы, но также и макрофагамъ неподвижнымъ, находящимся въ большомъ числѣ почти во всѣхъ органахъ.

Я высказываю эту гипотезу, не желая ей придать большаго значенія чѣмъ то, котораго она заслуживаетъ; можетъ быть, она дастъ начало новымъ изслѣдованіямъ въ этой области еще столь мало изученной¹⁾. Изложеніе современнаго состоянія вопроса объ искусственномъ иммунитетѣ къ токсинамъ намъ показало, что эта задача труднѣе поддается разрѣшенію, чѣмъ вопросъ о пріобрѣтенномъ иммунитетѣ къ микробамъ. Уже одинъ тотъ фактъ, что микробы могутъ быть найдены черезъ нѣсколько часовъ или даже черезъ нѣсколько дней послѣ ихъ проникновенія въ невосприимчивый организмъ, намъ позволяетъ заглянуть гораздо дальше въ механизмъ этой невосприимчивости, чѣмъ это можно сдѣлать, когда мы имѣемъ дѣло съ токсинами, которые мы теряемъ изъ виду почти тотчасъ послѣ впрыскиванія. Вотъ почему наши свѣдѣнія относительно противомикробной невосприимчивости обшир-

¹⁾ Недавнія изслѣдованія Рэмера (Archiv für Ophthalmologie, 1901, т. LII, стр. 72) надъ антиабриномъ вполне гармонируютъ съ нашей гипотезой. Ему удалось доказать, что селезенка, костный мозгъ и конъюктива глаза, подверженные дѣйствию абрина, заключаютъ значительное количество антиабрина. Извѣстно, что эти три органа очень богаты фагоцитами.

нѣе тѣхъ, которыя имѣются по невосприимчивости къ растворимымъ продуктамъ микробовъ.

Факты, изложенные въ настоящей главѣ, являются подтвержденіемъ того положенія, которое мы высказали по поводу иммунитета къ микробамъ, а именно, что этотъ противомикробный иммунитетъ нисколько не зависитъ отъ предварительной резистентности организма по отношенію къ токсинамъ. Общее правило таково, что иммунитетъ къ микробамъ вырабатывается легче и раньше, чѣмъ иммунитетъ къ ихъ токсическимъ продуктамъ.

Хотя еще осталось многое сдѣлать, чтобы выяснить механизмъ антитоксического иммунитета, но не подлежитъ никакому сомнѣнію, что главныя данныя, собранныя по вопросу объ этомъ иммунитетѣ, привели къ чрезвычайно важнымъ приложеніямъ, какъ это мы подробнѣе увидимъ въ одной изъ слѣдующихъ главъ.

Глава XIII.

Невосприимчивость кожи и слизистых оболочекъ.

Защитительная функция кожи. — Отпадение чешуекъ эпидермиса, какъ средство избавленія организма отъ микробовъ. — Локализация и задержка микробовъ въ кожѣ. — Вмѣшательство фагоцитовъ въ защитѣ кожи. Удаленіе микробовъ со слизистой оболочки. — Микробицидная роль слезъ. — Всасываніе токсиновъ слизистой оболочки. — Защита роговой оболочки. — Удаленіе микробовъ слизистой оболочкой носа. — Защита дыхательныхъ путей. — Пыльные клѣтки. — Всасываніе ядовъ дыхательными путями. Предполагаемая микробицидная способность слюны. — Роль микробныхъ продуктовъ въ защитѣ ротовой полости. — Антитоксичная роль слюны. Антисептическое дѣйствіе желудочнаго сока. — Антиоксичная роль пепсина. Защитительная роль кишекъ. — Отсутствіе микробициднаго дѣйствія кишечныхъ ферментовъ. — Защитительная функция желчи. — Антиоксичная роль пищеварительныхъ ферментовъ. — Вспомогательная и мѣшающая роль кишечныхъ микробовъ. — Разрушеніе токсиновъ этими микробами. Защитительная роль печени. — Защитительная функция лимфоидныхъ органовъ кишекъ. — Защитительная роль слизистыхъ оболочекъ половыхъ органовъ. — Самоочищеніе влагалища.

Въ предыдущихъ главахъ мы изучали внутреннія явленія невосприимчивости организма, открытаго для проникновенія микробовъ и ихъ продуктовъ.

Мы имѣли, слѣдовательно, почти всегда дѣло съ экспериментальной невосприимчивостью, изученіе которой составляетъ основаніе современныхъ свѣдѣній относительно общей задачи иммунитета.

Но при естественномъ ходѣ явленій дѣло происходитъ иначе.

Микробы и ихъ токсины проникаютъ въ ткани и кровь — посредствомъ шприца или другого инструмента. Они должны сами проложить себѣ путь сквозь кожу и слизистыя оболочки, представляющія болѣе или менѣе серьезное сопротивленіе; или же

они должны основаться въ полостяхъ организма, откуда и наводняютъ его своими ядами. Эти-то естественныя преграды микробамъ и будемъ мы разсматривать въ настоящей главѣ.

Кожа составляетъ очень важную защитительную оболочку для предохраненія нѣжныхъ частей организма противъ наводненія микробами.

У многихъ низшихъ и высшихъ животныхъ и у самого человека кожа становится вмѣстилищемъ иногда очень богатой микробной флоры. Помимо безвредныхъ микробовъ, въ ней встрѣчаются и болѣе или менѣе опасные мелкіе паразиты. Гнойныя кокки, какъ стафилококкъ и стрептококкъ, постоянно находятся на человѣческой кожѣ, большею частью въ глубинѣ каналовъ волосянныхъ луковиць. Микробы эти пользуются всякимъ удобнымъ случаемъ для того, чтобы нападать на организмъ, вызывая мѣстныя поврежденія кожи какъ прыщи, чирьи, рожу, или же общее заболѣваніе, какъ при септицеміи или пиэміи.

Кожа, слѣдовательно, играетъ очень важную роль, мѣшая наводненію тѣми микробами, которые живутъ постоянно на поверхности тѣла, или же попадаютъ туда случайно съ различными загрязненіями.

Кожа можетъ выполнять такую предохранительную роль, благодаря тому, что у большей части животныхъ она покрыта толстымъ и мало проницаемымъ слоемъ. У большинства всѣхъ классовъ безпозвоночныхъ поверхность кожи покрыта хитиновымъ слоемъ, то очень тонкимъ и гибкимъ, то проникнутымъ известковыми слоями и очень твердымъ, каковы покровы насекомыхъ и ракообразныхъ и раковина моллюсковъ. Во всѣхъ случаяхъ этотъ кожный покровъ составляетъ огромное препятствіе для проникновенія микробовъ. Даже у очень мелкихъ животныхъ тонкій кутикулярный покровъ можетъ успѣшно помѣшать внѣдренію микробовъ. Такъ, сапролегніи, эти грибки, столь губительныя для многихъ водяныхъ животныхъ, часто безсильны проникнуть сквозь кутикулярную оболочку. Чтобы преодолѣть это препятствіе они должны воспользоваться какой-нибудь щелью или пораненіемъ, произведеннымъ помимо ихъ. Часто наблюдаются Дафніи, которыя, посредствомъ механизма, описаннаго нами въ шестой главѣ, побѣдоносно освобождаются отъ моноспоръ, съ игловидными спорами. Споры этого паразита окружаются бѣлыми кровяными шариками Дафній и обращаются ими въ обезвреженный детритъ. Но случается иногда, что часть этихъ тонкихъ споръ прободаетъ кожную оболочку маленькаго ракообразнаго; тогда въ хитиновой обо-

лочки образуется крошечное отверстие, не представляющее само по себѣ никакой опасности. Но какъ только къ ней приближается спора сапролегнии, она тотчасъ прорастаетъ сквозь это маленькое отверстие и съ этой минуты судьба Дафнии рѣшена. Неспособная представить ни малѣйшаго фагоцитарнаго сопротивленія нитямъ грибка, она вполнѣ завлакивается мицелиумомъ и умираетъ.

Вслѣдствіе того, что цѣлость кожи такъ существенна для жизни, выработался довольно совершенный механизмъ для сохраненія покрововъ. Всѣ животныя, на всѣхъ ступеняхъ животнаго царства, претерпѣваютъ поврежденія и пораненія на поверхности тѣла. Мы ¹⁾ часто наблюдали у Дафній раны, вызванныя укусами другихъ водяныхъ животныхъ. Поверхность этихъ ранъ вскорѣ покрывается богатой микробной растительностью. Лейкоциты стекаются къ поврежденному мѣсту и образуютъ на немъ защитное скопленіе; но въ то же время начинается усиленное размноженіе сосѣднихъ клѣтокъ эпидермиса, затягивающихъ рану и отдѣляющихъ возобновленную кожу отъ микробовъ. Такимъ образомъ все возвращается къ порядку, и лейкоциты не замедляютъ расѣяться и вернуться въ кровяной потокъ.

У такихъ маленькихъ и прозрачныхъ животныхъ, какъ Дафнии— всѣ эти явленія могутъ быть рассмотрѣны непосредственно подъ микроскопомъ и могутъ служить прототипомъ для множества аналогичныхъ процессовъ во всемъ животномъ царствѣ. Чѣмъ кутикулярные покровы толще и солиднѣе, тѣмъ лучше они предохраняютъ организмъ отъ внѣдренія микробовъ.

Кюэно ²⁾ замѣтилъ, что ракообразныя, снабженныя такой твердой оболочкой, какъ скорлупа десятиногихъ, оказываются совершенно обезоруженными съ той минуты, какъ паразиты внѣдрились въ ихъ тѣло. Послѣдніе спокойно располагаются въ ихъ тканяхъ, не возбуждая ни малѣйшей фагоцитарной реакціи, что неминуемо приводитъ къ смерти ракообразнаго. Въ этомъ случаѣ защита организма, такъ сказать, находится въ соотношеніи съ препятствіемъ, представляемымъ скорлупой.

У многихъ позвоночныхъ кожа также покрыта толстой и твердой оболочкой, каковы чешуи рыбъ и щитки рептилій. Въ этомъ отношеніи человѣкъ, съ его мягкой и тонкой кожей, менѣе хорошо надѣленъ. Тѣмъ не менѣе это не мѣшаетъ ему защищаться отъ проникновенія микробовъ сквозь кожу.

¹⁾ Archiv für pathologische Anatomie, 1884, т. XCVI, p. 192.

²⁾ Archives de Biologie, 1893, т. XIII, p. 245.

Извѣстный дерматологъ Сабуро¹⁾ далъ очень сжатый и въ то же время полный очеркъ роли кожи въ защитѣ организма противъ микробовъ. Мы заимствуемъ у него слѣдующія данныя.

Эпидермическій слой защищается образованіемъ и отпаданіемъ роговыхъ клѣтокъ. При нормальныхъ условіяхъ клѣтки глубокихъ слоевъ эпидермиса направляются къ поверхности его, гдѣ онѣ слущиваются и отпадаютъ.

„И такъ, происходитъ постоянное отпаданіе омертвѣлыхъ слоевъ и, если они заключаютъ микробовъ, то постоянное удаленіе послѣднихъ. Эпидермисъ плотенъ и клѣтки его имѣютъ толстую скорлупу. Микробы-же неподвижны или, по крайней мѣрѣ, не обладаютъ подвижностью, способствующей проникновенію сквозь нее. Микробы проникаютъ сквозь эпидермисъ только путемъ размноженія на мѣстѣ: одинъ микробъ возникаетъ возлѣ другого, другой передъ нимъ, и еще другіе передъ послѣднимъ. Такимъ образомъ они углубляются между клѣтками, прижатыми другъ къ другу, углубляются какъ корень въ землю. И устойчивость роговыхъ клѣтокъ такова, что внутри ихъ никогда не находятъ микробовъ, а только между ними.“ (стр. 734). Эпидермическія клѣтки, населенныя микробами, отпадаютъ и этимъ путемъ освобождаютъ кожу отъ послѣднихъ. Часто этотъ процессъ, медленный и постоянный, остается незамѣтнымъ; но часто также онъ усиливается и обнаруживается въ формѣ слущиванія чешуекъ, приводящаго къ удаленію большаго количества микробовъ. Пациентъ можетъ „безъ всякихъ другихъ послѣдствій сохранять свои чешуйки десять лѣтъ и болѣе. А сколько другихъ чешуйчатыхъ хроническихъ инфекцій, развитіе которыхъ не усложняется ни ссадиной, ни малѣйшей ранкой!“

Соединительная ткань человѣческой кожи также хорошо защищается; она очень упорна и представляетъ настоящую ткань препятствій и сопротивленія. Проникновеніе въ нее паразитовъ вызываетъ утолщеніе волокнистой сѣти, что приводитъ къ ограниченію микробнаго очага. Чтобы судить о дѣйствительности этой кожной защиты, стоитъ только сравнить медленное развитіе волчанки, т. е. кожного туберкулеза съ чахоткой въ легкихъ и въ другихъ внутренностяхъ, или-же медленное развитіе кожного сапа рогатаго скота съ внутренностнымъ сапомъ.

При ближайшемъ разсмотрѣніи процесса, посредствомъ котораго постороннее тѣло окружается въ кожѣ волокнистой капсулой,

¹⁾ Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1900, т. X, p. 729.

легко убѣдиться въ томъ, что мы имѣемъ дѣло съ реакціей макрофаговъ кожи. Эти-то фагоциты захватываютъ туберкулезныя палочки при волчанкѣ и соединяются въ гигантскія клѣтки, вызывая усиленное развитіе соединительно-тканныхъ волоконъ. Но, когда кожѣ грозитъ наводненіе микробами, то мобилизируются не одни только мѣстные макрофаги, но также и лейкоциты. Блуждающіе бѣлые кровяные шарики проходятъ въ эпидермисъ и въ соединительную ткань. Несмотря на отсутствіе лимфатическихъ путей въ эпидермисѣ, лейкоциты проникаютъ въ этотъ слой „и на разрѣзѣ нормальной кожи не рѣдко встрѣтитъ тамъ и сямъ обезформенныхъ и сплюснутыхъ лейкоцитовъ, захваченныхъ въ ту минуту, когда они проскальзывали между клѣтками Мальпигіеваго слоя (*stratum granulosum*).“ Какъ только эпидермису или кожѣ грозитъ нашествіе микробовъ, тотчасъ происходитъ и скопленіе различныхъ видовъ лейкоцитовъ. Оно остается или въ микроскопическихъ размѣрахъ, или-же видно простому глазу. Часто съ поверхности нижняго слоя эпителія отдѣляются эпидермическія чешуйки, наполненныя лейкоцитами; часто также кожные лейкоцитарные очаги опоражниваются, выбрасывая микробовъ съ ихъ врагами-фагоцитами.

Ткани кожи въ строгомъ смыслѣ слова, на сколько возможно, защищаются отъ микробовъ; но какъ только опасность становится серьезнѣе, то организмъ высылаетъ имъ на помощь цѣлую армію подвижныхъ фагоцитовъ. Этотъ примѣръ кожной защиты можетъ служить прототипомъ защиты различныхъ другихъ областей тѣла. Рядомъ съ мѣстнымъ дѣйствіемъ всегда наблюдается вмѣшательство подвижныхъ фагоцитовъ; но когда оно становится недостаточнымъ, то тотчасъ устанавливается скопленіе лейкоцитовъ гораздо большее, чѣмъ въ обыкновенныхъ случаяхъ.

Подобно кожѣ,—и слизистыя оболочки одѣты эпителиальнымъ слоемъ, служащимъ преградой для микробовъ. Но въ то время, какъ поверхность кожи суха или едва смочена выдѣленіями кожныхъ железъ, слизистыя оболочки всегда влажны, что благоприятствуетъ размноженію микробовъ. И на самомъ дѣлѣ, слизистыя оболочки, наиболѣе открытыя доступу воздуха или внѣшней средѣ, всегда заключаютъ болѣе или менѣе большое количество микробовъ; между ними всего чаще встрѣчаются патогенныя виды, а именно стафилококкъ, пневмококкъ и стрептококкъ. Роль организма въ освобожденіи отъ нихъ оказывается сложнѣе, чѣмъ при кожной защитѣ.

Слизистая оболочка, прежде всего подверженная зараженію

микробами, есть конъюнктивна глаза. Во время рожденія, она приходитъ въ соприкосновеніе со слизистой оболочкой влагаллица, съ которой переносятся на нее нѣкоторые безобидные или патогенные микробы. Слезамъ принадлежитъ функція устранить опасность отъ сосѣдства и вообще присутствія микробовъ въ конъюнктивальномъ мѣшкѣ. Офтальмологи установили, что слезы переносятъ микробовъ сквозь слезный протокъ, въ носовую полость. Съ цѣлью убѣдиться въ этомъ, Бахъ¹⁾ вводилъ въ конъюнктивальный мѣшокъ нѣсколькимъ лицамъ бациллы Киля и гнойный стафилококкъ.

Посѣвы изъ слезъ обнаружили очень быстрое исчезновеніе изъ нихъ обоихъ микробовъ; послѣдніе переходили въ носъ, гдѣ присутствіе ихъ было доказано посѣвами носовой слизи на пластинкахъ. Среднимъ числомъ уже черезъ полчаса громадныя количества Килевскаго бацилла, введеннаго въ конъюнктивальный мѣшокъ, переносились цѣликомъ въ носовую полость. Пиогенный стафилококкъ оставался дольше на поверхности конъюнктивы, но и онъ въ большомъ количествѣ переходилъ въ носъ, черезъ слезный протокъ.

Нѣкоторые наблюдатели, а именно (Бернгеймъ²⁾), предположили, что слезы, помимо своего чисто механическаго оборонительнаго дѣйствія, могли уничтожить микробовъ, благодаря микробицидной способности.

Бахъ (l. c.) подробно изслѣдовалъ этотъ вопросъ и пришелъ къ тому результату, что нѣсколько видовъ бактерій, введенныхъ *in vitro* въ слезы какъ здоровыхъ особъ, такъ и заболѣвшихъ конъюнктивитомъ или другимъ глазнымъ страданіемъ, довольно быстро исчезали.

Сравнительные опыты со слезами, предварительно нагрѣтыми до 58° и даже до 70°, большею частью приводили къ тому-же результату, т. е. къ быстрому исчезновенію введенныхъ микробовъ. Въ виду этихъ фактовъ, названный авторъ предположилъ, что бактерицидная способность слезъ зависитъ отъ присутствующихъ въ нихъ солей. Контрольные опыты, сдѣланные съ физиологическимъ растворомъ поваренной соли и съ различными смѣсями минеральныхъ солей, заключенныхъ въ слезахъ, дѣйствительно показали Баху, что въ этихъ растворахъ происходитъ подобное исчезаніе тѣхъ же видовъ микробовъ. Онъ полу-

1) Graefes Archiv. f. Ophtalmologie, 1894, т. XL, стр. 130.

2) Beiträge zur Augenheilkunde, 1893, т. VIII.

чалъ тотъ же результатъ какъ съ колодезной, такъ даже и съ дистиллированной водой. Во всякомъ случаѣ очевидно, что слезы не заключаютъ бактерицидныхъ цитазовъ, аналогичныхъ съ тѣми, которые встрѣчаются въ серумахъ и въ другихъ жидкостяхъ, могущихъ заключать этотъ фагоцитарный диастазъ. Опыты съ нагрѣтыми слезами ясно доказываютъ это.

Съ другой стороны, эти же опыты даютъ поводъ предположить, что уменьшеніе и даже исчезновеніе микробовъ въ слезахъ зависитъ, въ значительной степени, а быть можетъ и вполнѣ, отъ агглютинативнаго дѣйствія солей, факта, доказаннаго нѣсколькими наблюдателями.

Во всякомъ случаѣ несомнѣнно, что въ защитѣ конъюнктивы глаза противъ нашествія микробовъ всего существеннѣе механическая роль слезъ. Что защита эта не всегда достаточна, доказываетъ какъ распространенность конъюнктивитовъ, такъ и легкость обобщенія нѣкоторыхъ микробовъ, введенныхъ въ конъюнктивальный мѣшокъ. Таковъ случай зараженія коккобациллою человѣческой чумы. Введенный въ конъюнктивальный мѣшокъ чувствительныхъ животныхъ (крысы, морской свинки и т. д.), онъ переходитъ оттуда въ носовую полость и не медля вызываетъ обобщенное, смертельное заболѣваніе.

Даже неповрежденная слизистая оболочка конъюнктивы легко всасываетъ нѣкоторые яды. Всѣмъ извѣстно съ какой быстротой введенный въ конъюнктивальный мѣшокъ атропинъ вызываетъ расширеніе зрачка.

Но эта слизистая оболочка можетъ также допускать проникновеніе токсиновъ микробнаго происхожденія. Нѣсколько наблюдателей, особенно Мораксъ и Элмасіанъ¹⁾, доказали, что дифтеритный ядъ, введенный на совершенно неповрежденный и не пораненный эпителиальный покровъ слизистой оболочки глаза, возбуждаетъ мѣстное заболѣваніе, развивающееся довольно продолжительно, но приводящее къ образованію настоящихъ ложныхъ пленокъ.

Роговая оболочка, пока она не повреждена, также обнаруживаетъ явное сопротивленіе проникновенію микробовъ и токсиновъ. Ея эпителий при пораненіи восстанавливается съ большой быстротой, какъ это вполнѣ доказалъ Ранвье²⁾. Онъ установилъ, что стѣнки раны закрываются посредствомъ процесса механиче-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 210.

²⁾ Archives d'anatomie microscopique. 1898, т. II. стр. 44, 177.

скаго спаиванія эпителия. Это столь быстрое затягиваніе мѣшаетъ микробамъ проникнуть въ глубь роговой оболочки и передней камеры глаза.

Мы уже упомянули о томъ, что конъюнктива глаза освобождается отъ введенныхъ микробовъ главнымъ образомъ механическимъ удаленіемъ ихъ черезъ слезный протокъ въ носовую полость. Послѣдняя въ свою очередь защищается аналогичнымъ процессомъ. Въ своихъ опытахъ надъ красной килевской палочкой, введенной въ конъюнктивальный мѣшокъ человѣка, Бахъ установилъ, что эти микробы очень скоро переносятся въ носовую полость. Въ то же время онъ нашель, что они не долго остаются въ послѣдней, и что число ихъ уменьшается съ часу на часъ. Черезъ 24 часа, слѣдующіе за введеніемъ бактерий въ конъюнктиву, большею частью ихъ вовсе не находятъ въ носовой слизи. Это удаленіе микробовъ производится также механическимъ путемъ, помощью движенія мерцательныхъ рѣсничекъ. Очевидно, этому способу обязана слизистая оболочка носа своимъ относительнымъ отсутствіемъ микробовъ. Часто при изслѣдованіи или при посѣвѣ носовой слизи на питательныхъ средахъ, удивляешься слабому числу микробовъ, находящихся въ носу здороваго человѣка. Однако Томсонъ и Гевлеттъ ¹⁾, конечно, преувеличиваютъ, утверждая, что глубокія части носовой полости приблизительно въ 80% случаевъ лишены микробовъ. Но несомнѣнно, что въ этихъ областяхъ встрѣчается только незначительное число бактерий, болѣе обильныхъ во внѣшнемъ носовомъ проходѣ.

Чтобы объяснить малое количество микробовъ въ носовой полости, Вюртцъ и Лермоиё ²⁾ допустили существованіе бактерицидной способности носовой слизи. Они утверждаютъ, что сибирязвенная палочка теряетъ свою вирулентность для самыхъ чувствительныхъ животныхъ послѣ нѣсколькихъ часовъ соприкосновенія съ носовой слизью, и что нѣсколько другихъ микробовъ какъ стафилококки, стрептококки и коккобациллы, ослабѣваютъ при этихъ условіяхъ. Другіе ученые, занимавшіеся этимъ вопросомъ, пришли къ совершенно противоположнымъ результатамъ. Такъ, Томсонъ и Гевлеттъ нашли, что носовая слизь не бактерицидна, но что она однако мѣшаетъ размноженію микробовъ. Клемпереръ въ сообщеніи, сдѣланномъ на конгрессѣ

¹⁾ The Lancet. 1897, n° 3776, стр. 86. British medic. Journal. 1897, 18. Jan.

²⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1893, стр. 756.

Ларингологовъ южной Германіи, отрицаетъ бактерицидную способность носовой слизи. Ему никогда не удалось убѣдиться въ томъ, что слизь эта разрушаетъ микробовъ, но онъ также наблюдаетъ, что бактеріи съ трудомъ размножаются въ ней. Результаты эти, слѣдовательно, подтверждаютъ мнѣніе, по которому слизистая оболочка носа защищается противъ нашествія микробовъ главнымъ образомъ помощью механическаго удаленія многочисленныхъ микробовъ, постоянно попадающихъ на нее. Нѣкоторые изъ нихъ съ большою легкостью, исходя изъ носовой полости, распространяются въ организмѣ. Таковы микробы инфлюэнцы, человѣческой чумы (которые, по мнѣнію нѣсколькихъ наблюдателей, очень вирулентны, попавъ въ ноздри) и палочки проказы. Послѣднія, по Гольшмидту ¹⁾, Штиккеру ²⁾ и Жанзелму ³⁾, часто проникаютъ въ человѣческій организмъ черезъ носъ.

Несомнѣнно, что носовая полость правильнымъ образомъ освобождаетъ вдыхаемый воздухъ отъ множества заключенныхъ въ немъ микробовъ. Послѣдніе осаждаются на слизистой оболочкѣ и удаляются съ носовой слизью. Часть постороннихъ тѣлъ, заключенныхъ въ воздухѣ, можетъ однако пройти сквозь эту первую преграду и проникнуть глубже въ трахею и въ бронхи, откуда они всего чаще удаляются со слизью, благодаря содѣйствію движенія мерцательныхъ рѣсничекъ.

Несмотря на эту двойную защиту, тонкія тѣльца и между прочимъ микробы, проходятъ сквозь всѣ препятствія и осаждаются въ легочныхъ пузырькахъ. Фактъ этотъ общеизвѣстенъ, такъ какъ давно уже подъ именемъ „пыльныхъ клѣтокъ“ (Staubzellen — нѣмецкихъ авторовъ) были описаны крупные, одноядерные элементы, находящіеся въ легочныхъ пузырькахъ и заключающіе внутри себя постороннія зерна, большею частью — осажденную копотъ, темно-чернаго цвѣта. Эта проникаемость нормальной легочной ткани для пыли и пигментированныхъ тѣлецъ была хорошо изучена и доказана Арнольдомъ ⁴⁾ и его учениками. Нѣсколько наблюдателей также принялись за изслѣдованіе того, относятся ли микробы, попавшіе въ дыхательные пути, такъ же какъ и другіе инородныя тѣла. Они начали съ того, что заставляли животныхъ вдыхать патогенныя для

¹⁾ La lèpre. Paris 1894.

²⁾ Münchener med. Wochenschrift, 1897, стр. 1063.

³⁾ Presse médicale, 1899, 8. avril.

⁴⁾ Untersuchungen über Staubinhalation. Leipzig, 1895.

нихъ бактеріальныя культуры, или же вводили имъ постѣднія въ трахею.

Добытые въ этомъ направленіи результаты были очень различны. Морсъ ¹⁾, Высоковичъ ²⁾ и Гильдебрандтъ ³⁾ никогда не могли вызвать сибирской язвы, вводя бактеридіи въ легкія нормальныхъ животныхъ. Поэтому они считаютъ неповрежденную легочную ткань совершенно непроницаемой для ядовитыхъ микробовъ. Бухнеръ же ⁴⁾ со своими сотрудниками придерживался обратнаго мнѣнія. Кролики, которыхъ онъ заставлялъ вдыхать бактеридіи съ ихъ спорами, постоянно заболѣвали смертельной сибирской язвой. Для объясненія этихъ противорѣчивыхъ результатовъ, приписываемыхъ различію употребляемой техники, стремились усовершенствовать методы изслѣдованія, особенно стараясь помѣшать проникновенію бактеридіи сквозь пораненія трахей, или чрезъ какой-бы то ни было иной путь, чѣмъ легочная ткань. Граматчиковъ ⁵⁾ подъ руководствомъ Баумгартена, для того, чтобы окончателно рѣшить этотъ вопросъ, предпринялъ рядъ опытовъ относительно возможности проникновенія палочки сибирской язвы сквозь легочную ткань. Съ этой цѣлью онъ вводилъ въ трахею кроликовъ и морскихъ свинокъ извѣстное количество сибирезвенной культуры, послѣ чего промывалъ дыхательные пути большимъ количествомъ бульона или физиологической воды. Нѣсколько изъ подготовленныхъ такимъ образомъ животныхъ выдерживали это зараженіе. Отсюда Граматчиковъ заключилъ, что бактеридія не можетъ проникнуть сквозь нормальную легочную ткань. Онъ убѣдился въ томъ, что часть введенныхъ микробовъ была разрушена въ легкихъ, хотя и не могъ опредѣлить сущность этого бактерициднаго дѣйствія. Такъ какъ въ его опытахъ послѣ бактеридіи вводилось такое большое количество жидкости, которое могло удалить ихъ или перенести въ такія области, откуда онѣ не могли оказывать никакого вреднаго вліянія, и такъ какъ, кромѣ того, вирулентность употребленныхъ микробовъ была сомнительна (впрыскиванія въ подкожную клѣтчатку, для контроля вирулентности, почти всегда производились съ большимъ

¹⁾ Eingangspforten der Infectionsorganismen Berlin. 1881.

²⁾ Mittheilungen aus der Brehmer'schen Heilanstalt. 1899, стр. 287.

³⁾ Experimentelle Untersuchungen üb. d. Eindringen pathogener Microorganismen. Königsberg. 1888.

⁴⁾ Archiv. f. Hygiene, 1887, т. VIII, стр. 145.

⁵⁾ Arbeiten auf d. Gebiete d. pathologischen Anatomie etc. Braunschweig 1892, т. I, стр. 450.

количествомъ культуры, чѣмъ введенное въ трахею), то попытка Граматчикова не можетъ считаться доказательной. Наоборотъ, опыты, сдѣланные Бухнеромъ съ вдыханіемъ споръ и изслѣдованіе органовъ, подверженныхъ этому животныхъ, несомнѣнно показываютъ, что сибиреязвенная палочка можетъ заразить организмъ черезъ дыхательные пути.

Впрочемъ „болѣзнь тряпичниковъ“ и „прядильщиковъ шерсти“, т. е. легочная сибирская язва, развивающаяся у человѣка вслѣдствіе вдыханія пыли, содержащей сибиреязвенныя споры, вполне доказываетъ возможность проникновенія бактеридій сквозь дыхательные пути; это заключеніе подтверждается легочнымъ заболѣваніемъ, вызваннымъ *Aspergillus fumigatus*.

Несмотря на то, что легочная ткань пронизана для патогенныхъ микробовъ, тѣмъ не менѣе совершенно справедливо, что она обнаруживаетъ сильное препятствіе для зараженія такимъ путемъ. Только въ этомъ случаѣ средствомъ защиты дыхательныхъ пузырьковъ служить не толщина ихъ стѣнокъ, какъ въ кожѣ и въ слизистыхъ оболочкахъ, и не механическое удаленіе мерцательными рѣсничками или выдѣленіями. Въ этомъ случаѣ, обязанность освобождать поскольку возможно легкія отъ проникшихъ въ нихъ микробовъ лежитъ на клѣточныхъ элементахъ.

Риббертъ ¹⁾ и его ученики въ Боннѣ — Флекъ ²⁾ и Лэръ ³⁾ уже довольно давно наблюдали этотъ фактъ. Они нашли, что споры *Aspergillus flavescens* и стафилококки, впрыснутые въ вены или въ трахею, проникаютъ въ легочные пузырьки, гдѣ они вскорѣ затѣмъ захватываются эпителиальными клѣтками и лейкоцитами. Лэръ видѣлъ, что явленіе это происходитъ уже черезъ нѣсколько часовъ и что поглощенные кокки претерпѣваютъ внутри фагоцитовъ прогрессивную дегенерацию и кончаютъ тѣмъ, что совершенно исчезаютъ.

Н. Чистовичъ ⁴⁾ сдѣлалъ въ моей лабораторіи изслѣдованіе на этотъ счетъ. Онъ также наблюдалъ поглощеніе патогенныхъ для кролика микробовъ, каковы сибиреязвенная бактеридія, коккобациллы куриной холеры и бациллы свиной краснухи „пыльными клѣтками“ легочныхъ пузырьковъ. Только къ этимъ фактамъ онъ прибавилъ другой важный (о которомъ мы уже упоминали въ 4-й главѣ), а именно, что эти фагоцитарные элементы вовсе не

¹⁾ Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper, Bonn, 1886.

²⁾ Die acute Entzündung der Lunge, Bonn. 1886.

³⁾ Ueb. d. Untergang der Staphylococcus, etc. Bonn, 1887.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1889, т. III, стр. 337.

Иногда онъ наблюдалъ въ началѣ известную медленность въ ростѣ и даже разрушеніе нѣкоторыхъ посѣянныхъ микробовъ, но такое дѣйствіе было очень слабо и исключительно. Въ большинствѣ же случаевъ микробы, посѣянные въ слюнкѣ, растутъ быстро, такъ что число ихъ вскорѣ становится гораздо значительнѣе. Въ тѣхъ случаяхъ, когда слюна оказывалась способной уменьшать число микробовъ, это мнимое бактерицидное дѣйствіе наблюдалось не только съ нормальной слюной, но и съ нагрѣтой до 60°, какъ въ приведенномъ нами выше случаѣ слезъ. Относительно нѣкоторыхъ микробовъ, какъ торула и стафилококкъ, нагрѣтая слюна дѣйствовала сильнѣе, чѣмъ нормальная. Поэтому невозможно проводить параллель между дѣйствіемъ слюны и цитазовъ.

Такъ какъ слюна очень часто заключаетъ (по нѣкоторымъ авторамъ даже постоянно) маленькія количества сѣрносинеродистаго калия, то надо было изслѣдовать, способна-ли эта соль уничтожать микробовъ. Опыты, предпринятыя съ этой цѣлью Гюгеншмидтомъ, показали, что примѣненная въ дозахъ, соответствующихъ тѣмъ, которыя встрѣчаются въ слюнкѣ, сѣрносинеродистый калий не играетъ никакой бактерицидной роли.

Слюна, безсильная съ антисептической точки зрѣнія, выполняетъ очень существенную роль въ удаленіи микробовъ механическимъ путемъ. Выдѣленіе подчелюстной и другихъ слюнныхъ железъ разбавляетъ бактеріи и увлекаетъ ихъ изъ зѣва въ желудокъ. Поэтому въ болѣзняхъ, при которыхъ слюноотдѣленіе значительно уменьшается, ротъ служитъ главнѣйшимъ резервуаромъ для микробовъ, способныхъ вызвать вторичныя инфекции. Слюна еще полезна и тѣмъ, что разбавляетъ остатки пищи, мѣшаетъ ихъ застою и, слѣдовательно, ихъ разложенію въ ротовой полости.

Но, помимо своей, непосредственно механической роли, слюна выполняетъ еще очень существенную косвенную функцію. Жидкость эта содержитъ микробные продукты и діастазы и способна вызывать положительную химіатоксическую чувствительность лейкоцитовъ. Гюгеншмидтъ доказалъ это, вводя животнымъ стеклянныя капиллярныя трубочки, содержащія слюну. Черезъ короткое время трубки эти наполнялись значительными скопленіями эмигрировавшихъ лейкоцитовъ; тотъ-же результатъ достигался со слюною морскихъ свинокъ, заключенной въ капиллярныя трубочки и введенной въ брюшную полость животныхъ того же вида. Здѣсь также лейкоциты стекались въ трубочки и поглощали микробовъ, находившихся въ слюнкѣ. Вліяніе послѣдней

на притокъ лейкоцитовъ важно для защиты ротовой полости и по всей вѣроятности, благодаря этому, такъ быстро заживаютъ въ ней раны. Лейкоциты очень многочисленны въ ротовыхъ органахъ, и миндалевидныя железы всегда доставляютъ ихъ въ большомъ количествѣ.

Не слѣдуетъ упускать изъ виду, что эпителиальный покровъ рта и глотки также представляетъ существенное средство защиты. Какъ на поверхности кожи роговыя клѣтки постоянно слущиваются, такъ и эпителиальныя клѣтки въ ротовой полости постоянно возобновляются. Это слущиваніе особенно усиливается во время жеванія, когда громадное количество клѣтокъ отбрасывается; послѣ всякой ѣды происходитъ частичное возобновленіе покровной поверхности ротовой полости. Будучи покрыты на своей поверхности и въ межклѣточныхъ пространствахъ безчисленнымъ множествомъ микробовъ, эпителиальныя клѣтки увлекаютъ ихъ вмѣстѣ съ собою изъ ротовой полости.

Многочисленные микробы, остающіеся во рту, несмотря на всѣ мѣры удаленія ихъ, должны также имѣть извѣстное вліяніе на защиту противъ зараженія. Очень вѣроятно, что многіе изъ этихъ сапрофитовъ мѣшаютъ размноженію нѣкоторыхъ болѣзнетворныхъ бактерій. Однако въ настоящее время мы не имѣемъ возможности опредѣлить въ деталяхъ эту взаимную борьбу между микробами. Предположеніе это опирается только на аналогіяхъ, взятыхъ изъ другихъ областей организма.

Слюна, неспособная дѣйствовать на самихъ микробовъ, можетъ вліять на ихъ растворимые продукты, такъ-же какъ на нѣкоторые другіе яды. Въ этомъ отношеніи всего лучше извѣстно дѣйствіе слюны на змѣиный ядъ. Верманнъ ¹⁾, сдѣлавшій по этому вопросу изслѣдованія въ лабораторіи Кальметта въ Лиля, установилъ, что амилазъ (птиалинъ) человѣческой слюны, смѣшанный съ дозами змѣиного яда, вызывающими скорую смерть, окончательно мѣшаетъ его токсическому дѣйствію.

По этому поводу, фонъ-Берингъ ²⁾ напомнилъ, что древніе Псиллы (сѣверо-африканское племя) уже въ началѣ нашей эры—употребляли свою слюну какъ средство противъ змѣиного укуса.

Не будучи въ состояніи убивать микробовъ, слюна отбрасываетъ ихъ механическимъ путемъ или наружу, или, всего чаще, въ желудокъ. Кислая среда послѣдняго обнаруживаетъ очень

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 510.

²⁾ Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten, стр. 980.

явное дѣйствіе на микробовъ. Уже давно замѣтили, что желудочный сокъ мѣшаетъ гніенію и можетъ даже приостановить его, когда оно уже очень подвинуто. Изъ этого заключили, что сокъ этотъ антисептиченъ. Бактеріологическія изслѣдованія, предпріятыя для опредѣленія этого дѣйствія, показали, что нѣсколько видовъ микробовъ гибнутъ черезъ короткое время послѣ того, что ихъ поставили въ соприкосновеніе съ желудочнымъ сокомъ *in vitro*. Страусъ и Вюртцъ¹⁾ видѣли, что даже спибре-язвенныя споры и туберкулезныя палочки могутъ быть разрушены желудочнымъ сокомъ подъ условіемъ продолжительнаго пребыванія въ достаточномъ количествѣ этой жидкости. Сравнительныя изслѣдованія, сдѣланныя съ воднымъ растворомъ соляной кислоты, показали, что бактерицидное дѣйствіе желудочнаго сока зависитъ исключительно отъ присутствія этой кислоты, т. е., что пепсинъ не играетъ въ бактерицидности никакой роли. Сокъ этотъ не имѣетъ никакого, въ строгомъ смыслѣ слова, пищеварительнаго вліянія на микробовъ, но онъ уничтожаетъ часть ихъ своей соляной кислотой. Эта антисептическая роль вытекаетъ еще изъ ряда наблюденій относительно усиленнаго размноженія микробовъ въ случаяхъ, когда соляная кислота оскудѣваетъ въ желудочномъ сокѣ.

Нѣсколько изслѣдователей подтвердили бактерицидное дѣйствіе желудочнаго сока, обнаруженное особенно противъ нѣкоторыхъ видовъ, способныхъ вызывать самыя важныя заразныя болѣзни. Но существуютъ, наоборотъ, бактеріи и низшіе грибы, очень хорошо выдерживающіе антисептическое дѣйствіе этой жидкости и отлично приспособляющіеся къ жизни въ желудкѣ. Вотъ почему даже у животныхъ, у которыхъ желудочный сокъ заключаетъ всего больше соляной кислоты, какъ у собаки, желудокъ содержитъ цѣлую особенную флору, наиболѣе характерное свойство которой заключается въ относительной нечувствительности къ кислотности среды. Самыми распространенными представителями этой флоры являются бластомицеты; дрожжи и торула; рядомъ съ ними можно поставить сарцинь и нѣкоторыхъ ацидофильныхъ бациллъ. Миллеръ²⁾ изолировалъ нѣсколькихъ такихъ желудочныхъ микробовъ и замѣтилъ, что въ смѣси съ пищей они очень хорошо выдерживаютъ дѣйствіе желудочнаго сока даже у собаки, у которой послѣдній содержитъ гораздо больше соляной кислоты, чѣмъ у человѣка и многихъ млекопи-

¹⁾ Archives de Médecine expérimentale. 1899, т. I, стр. 370.

²⁾ Deutsche Med. Wochenschrift. 1885, n° 49.

тающихъ ¹⁾). Только эти, нечувствительные къ кислотѣ микробы, лишены патогенныхъ свойствъ и потому ихъ нечего бояться. Но, даже и относительно заразныхъ микробовъ, легко уничтожаемыхъ *in vitro* желудочнымъ сокомъ, еще очень сомнительно, въ большинствѣ случаевъ, разрушаются-ли они въ самомъ желудкѣ. Даже тифозный коккобациллъ, оказавшійся въ опытахъ Страуса и Вюртца столь чувствительнымъ къ разрушительному дѣйствию желудочнаго сока человѣка, собаки или овцы, можетъ безнаказанно для себя пройти сквозь желудокъ. Въ результатѣ своихъ собственныхъ опытовъ и опытовъ своихъ учениковъ, Штернъ ²⁾ пришелъ къ тому выводу, что микробъ этотъ вовсе не измѣняется подъ влiянiемъ содержащаго нормальное количество соляной кислоты желудочнаго сока здороваго человѣка. Только въ случаѣ усиленнаго выдѣленiя и усиленной кислотности этого сока тифозный микробъ могъ-бы быть разрушеннымъ, не достигнувъ до тонкихъ кишекъ.

Холерный вибрионъ также способенъ пройти сквозь желудокъ и его кислый сокъ. Послѣ того какъ Кохъ убѣдился въ сильной чувствительности этого микроба къ кислотамъ *in vitro*, думали обыкновенно, что онъ долженъ погибать въ содержимомъ нормальнаго желудка. Но впослѣдствiи, во время холерныхъ эпидемiй, во многихъ случаяхъ находили холерный вибрионъ въ испражненiяхъ здоровыхъ людей. Для того, чтобы проникнуть въ толстыя кишки, онъ долженъ былъ пройти сквозь нормальный желудокъ. При экспериментальной холерѣ молодыхъ, еще кормящихся молокомъ матери кроликовъ, также находятъ множество вибрионовъ въ явно кислотномъ содержимомъ желудка и они переходятъ въ тонкiя кишки, при чемъ желудочная кислота не нейтрализуется. Примѣръ этотъ еще разъ доказываетъ намъ, что явленiя, происходящiя внутри живого организма, не должны быть отождествляемы съ тѣми, которыя происходятъ въ пробиркахъ, внѣ организма.

¹⁾ Среди этой ацидофильной флоры слѣдуетъ обратить особенное вниманiе на одинъ видъ микробовъ. Дѣло идетъ о спириллѣ, открытомъ Биццерио въ слизистой оболочкѣ желудка собаки. Саломонъ (*Centralblatt f. Bakteriologie*. 1896, т. XIX, стр. 433) изучилъ этого микроба, найденнаго имъ, кромѣ собаки, у кошки и у сѣрой крысы. Этотъ весьма подвижный спириллъ размножается на слизистой оболочкѣ и проникаетъ внутрь эпителиальныхъ клѣтокъ, гдѣ онъ наблюдается въ ихъ вакуоляхъ. Такъ какъ послѣднiя открываются въ наружную среду, то спириллы легко могутъ проникнуть сквозь ихъ отверстiя. Фактъ этотъ, слѣдовательно, не имѣетъ ничего общаго съ фагоцитозомъ, при которомъ сама клѣтка поглощаетъ микробовъ, благодаря своимъ амебоиднымъ движенiямъ.

²⁾ *Sammlung klinischer Vorträge*. 1898, n° 38, стр. 290.

Если кислотность желудочнаго сока имѣеть нѣкоторое вліяніе на микробовъ, то, въ свою очередь, пепсинъ, заключенный въ немъ, вредно дѣйствуетъ на токсины. Есть такіе яды, которые легко всасываются слизистой оболочкой желудка, не будучи видоизмѣненными. Даже поглощенный черезъ желудокъ змѣиный ядъ, можетъ, при извѣстныхъ условіяхъ, вызвать отравленіе. И въ самомъ дѣлѣ, по опытамъ Верманна (l. c.), пепсинъ имѣеть очень слабое вліяніе на этотъ ядъ. Наоборотъ, онъ имѣеть явное дѣйствіе на нѣкоторые бактеріальные токсины. Гамалѣя ¹⁾ указалъ на то, что пепсинъ разрушаетъ дифтеритный ядъ. Шаррэнъ и Лефевръ ²⁾ также нашли, что онъ ослабляетъ микробные токсины. По мнѣнію Ненцкаго и госпожъ Зиберъ и Шумовой-Симоновской ³⁾, желудочный сокъ собаки, хотя и въ слабой степени, но разрушаетъ дифтеритный ядъ. Одинъ граммъ этого сока можетъ обезвредить 50 смертельныхъ дозъ яда, но для того, чтобы дѣйствіе это наступило, надо чтобы оба вещества находились въ продолжительномъ соприкосновеніи. Такъ какъ нейтрализованный желудочный сокъ имѣеть то же самое дѣйствіе, то приходится отнести послѣднее не на счетъ кислотности, а на счетъ пепсина. Діастазъ этотъ дѣйствуетъ гораздо сильнѣе на тетанической ядъ, такъ что можно однимъ граммомъ желудочнаго сока нейтрализовать 10.000 смертельныхъ дозъ для морской свинки. Наоборотъ, абринъ не измѣняется подъ вліяніемъ желудочнаго сока, какъ было доказано опытами Репэна ⁴⁾, сдѣланными въ лабораторіи Ру. Однако его дѣйствіе черезъ желудокъ слабо, что позволило Эрлиху ⁵⁾ предохранять маленькихъ животныхъ противъ этого растительнаго яда. Репэнъ объясняетъ этотъ фактъ тѣмъ, что слизистыя оболочки желудка и кишекъ слабо всасываютъ абринъ. Это-же обстоятельство, думаетъ онъ, можетъ способствовать тому, что нѣкоторые поглощенные черезъ желудокъ яды остаются не-дѣйствительными. Однако такое правило не абсолютно. Такъ, токсинъ бацилла ботулизма Ванъ-Эрменгема ⁶⁾ не разрушается пищеварительными діастазами и хорошо всасывается слизистой оболочкой кишечнаго канала. Вотъ почему, введен-

¹⁾ C. r. de la Soc. de Biologie, 1892, стр. 153.

²⁾ Id., 1897, стр. 830. Charrin, Les défenses naturelles de l'organisme. Paris, 1898, стр. 128.

³⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1898, т. XXIII, стр. 440, 480.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 517.

⁵⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1891, стр. 976, 1218.

⁶⁾ Centralblatt für Bakteriologie, 1896, т. XIX, стр. 442.

ный въ желудокъ, онъ обнаруживаетъ очень сильную токсическую способность.

Желудокъ, своей кислотностью способный помѣшать размноженію нѣкоторыхъ микробовъ, плохо защищаетъ отъ нихъ остальные кишечные пути. Какъ только кислота ослабѣваетъ или исчезаетъ въ двѣнадцатиперстной кишкѣ, микробы начинаютъ размножаться и образуютъ очень многочисленную флору.

Собственно кишечный каналъ представляетъ очень большое разнообразіе въ животномъ царствѣ и даже у очень близкихъ животныхъ наблюдаются значительныя отличія въ этомъ отношеніи. Различія эти также очень рѣзки съ интересующей насъ частной точки зрѣнія.

Рядомъ съ насѣкомыми, кишечный каналъ которыхъ заключаетъ очень богатую бактеріальную флору, какъ у шелковичныхъ червей, личинокъ хруща и другихъ, встрѣчаются и такія, у которыхъ кишечный каналъ содержитъ только отдѣльныхъ микробовъ или вовсе не заключаетъ ихъ. Последнее наблюдается у гусеницъ мелкихъ бабочекъ, а именно у нѣсколькихъ видовъ моли. Такія различія соотвѣтствуютъ разнообразію соковъ и пищеварительныхъ ферментовъ этихъ безпозвоночныхъ. Такъ какъ физиологія пищеваренія этихъ животныхъ еще очень мало извѣстна, то въ настоящее время невозможно точно опредѣлить условія, управляющія этими явленіями. Во всякомъ случаѣ весьма вѣроятно, что растворимые пищеварительные ферменты уничтожаютъ микробовъ и мѣшаютъ имъ расти въ кишечномъ содержимомъ. Иначе трудно объяснить то, что у личинокъ моли, живущихъ въ старыхъ пыльныхъ тканяхъ, въ которыхъ нѣтъ недостатка въ спорахъ микробовъ, кишечникъ совершенно лишенъ ихъ. Кишечные соки, приспособленные къ перевариванію шерсти и даже воска, очевидно могутъ также переваривать и самихъ микробовъ. У другихъ насѣкомыхъ, питающихся растеніями и другой, болѣе удобоваримой пищей, въ содержимомъ кишекъ развиваются микробы, какъ и у многихъ высшихъ животныхъ. Кишки насѣкомыхъ часто выстланы хитиновой, очень тонкой, оболочкой, не мѣшающей всасыванію продуктовъ пищеваренія, но защищающей эпителиальный слой отъ проникновенія въ него микробовъ. Мы имѣемъ здѣсь дѣло съ защитнымъ приспособленіемъ противъ нашествія микробовъ, который тѣмъ болѣе полезенъ, что оболочка эта отбрасывается и возобновляется во время линянія; это позволяетъ насѣкомому сразу освободиться отъ большого количества своихъ микроскопическихъ обитателей.

Панкреатическій каналъ и тонкія кишки позвоночныхъ всегда населены болѣе или менѣе значительнымъ количествомъ микробовъ, между которыми преобладаютъ бациллы. Извѣстно, какія большія затрудненія представляются всегда, когда хотятъ производить опыты съ панкреатическимъ пищевареніемъ внѣ организма. Щелочная пищеварительная жидкость, заключающая много бактерій, вскорѣ кишитъ ими. Поэтому приходится прибѣгать къ антисептическимъ веществамъ, чтобы остановить ихъ развитіе и обнаружить пищеварительную роль панкреатическихъ растворимыхъ ферментовъ. Этотъ столь извѣстный фактъ несомненно говоритъ въ пользу отсутствія какого-бы то ни было бактерициднаго фермента въ тонкихъ кишкахъ вышихъ позвоночныхъ. Но даже у животныхъ, отличающихся замѣчательной бѣдностью кишечной флоры, не удается обнаружить присутствія бактерицидныхъ веществъ. Ракообразныя, какъ раки, нѣкоторые черви, какъ *Ascaris*, содержатъ очень мало микробовъ въ своемъ кишечникѣ. Первые питаются гнѣющими веществами, вторые живутъ въ тонкихъ кишкахъ человѣка и животныхъ, населенныхъ мириадами бактерій. Можно было бы, слѣдовательно, думать, что при этихъ условіяхъ кишечное содержимое должно заключать массу микробовъ, или, въ противномъ случаѣ, какое-нибудь сильно бактерицидное вещество. Въ дѣйствительности ни одно изъ этихъ предположеній не оправдывается. Кишечникъ двухъ вышеприведенныхъ безпозвоночныхъ очень бѣденъ микробами, и содержимое его не обнаруживаетъ никакого сколько-нибудь замѣтнаго бактерициднаго свойства. Когда вводятъ немного этого содержимаго кишекъ въ пробирки и содержатъ его при должной температурѣ, оно немедленно заселяется множествомъ различныхъ микробовъ.

Чтобы объяснить бѣдность микробной флоры кишекъ въ этихъ примѣрахъ, приходится допустить роль механическаго очищенія, облегчаемаго перистальтическими движеніями кишечнаго канала.

Даже у животныхъ, представляющихъ изобиліе микробовъ въ тонкихъ кишкахъ, должно происходить какое-нибудь явленіе, обуславливающее исчезновеніе извѣстнаго количества ихъ. У млекопитающихъ тонкія кишки всегда содержатъ гораздо менѣе микробовъ, чѣмъ толстыя. У птицъ слѣзная кишка всегда гораздо богаче микробами, чѣмъ остальные части кишечника.

Шютцъ ¹⁾ пытался доказать дезинфицирующую способность тонкихъ кишекъ у собаки, давая ей ѣсть пищу, къ которой онъ прибавлялъ большое количество Гамалѣвскаго вибриона (*Vibrio*

¹⁾ Berliner Klinische Wochenschrift, 1900, стр. 553.

Metchnikowi). Убѣдившись въ гибели этихъ микробовъ въ кишечномъ каналѣ и въ постоянномъ отсутствіи ихъ въ экскрементахъ, Шютцъ вводилъ своимъ собакамъ трубку, одна вѣтвь которой проходила въ привратникъ, а другая въ двѣнадцатиперстную кишку. При помощи маленькаго аппарата легко можно было прекращать сообщеніе между желудкомъ и кишками.

Вибріоны, введенные со смоченнымъ въ водѣ бисквитомъ непосредственно въ двѣнадцатиперстную кишку (причемъ желудокъ былъ совершенно изолированъ), попадали только въ незначительномъ количествѣ въ толстыя кишки. Нижняя часть толстой прямой кишки и экскременты не давали вибріонныхъ культуръ и изъ нихъ выростали одни колибациллы. Дезинфекція кишекъ въ этомъ случаѣ происходила безъ всякаго участія желудочнаго сока. Болѣе того, когда Шютцъ вскрывалъ собакъ послѣ кормленія ихъ пищею, смѣшанной съ вибріонами, то послѣдніе обнаруживались въ кишкахъ. Итакъ, кислотность желудка неспособна убивать этихъ микробовъ и мѣшать ихъ переходу въ тонкія кишки, гдѣ исключительно они погибаютъ. Только при помощи такихъ слабительныхъ, какъ рицинное масло и каломель, удалось Шютцу сохранить вибріоны въ кишкахъ и обнаружить ихъ въ экскрементахъ. Онъ не продолжилъ своихъ изслѣдованій далѣе этого и не выяснилъ механизма, посредствомъ котораго тонкія кишки уничтожаютъ такое большое количество вибріоновъ. Онъ предполагаетъ, что рядомъ съ такой механической причиной, какъ очень сильныя перистальтическія движенія, существуютъ и другія причины, способныя убивать микробовъ химическимъ путемъ.

Итакъ, вопросъ о защитѣ въ тонкихъ кишкахъ далеко не выясненъ. Собранныя по этому вопросу данныя указываютъ только на большую сложность этой задачи. Съ другой стороны, наблюдается, что очень вирулентныя бактеріи могутъ проходить черезъ кишечный каналъ, не только не вредя организму, но даже погибая въ немъ. Сибиреязвенная палочка, столь губительная для мышей и морскихъ свинокъ, можетъ быть проглоченной этими животными совершенно безопасно для нихъ. Ее обнаружили въ тонкихъ кишкахъ, но не въ толстыхъ, что показываетъ, что кислотность желудка не можетъ вполне уничтожить ее. Для того, чтобы вызвать обобщенную сибирскую язву кишечнымъ путемъ, надо, чтобы животныя проглотили съ колючими травами споры бактеридіи (какъ въ опытахъ Пастера ¹⁾ и его сотрудниковъ), или же съ пескомъ, или растертымъ стекломъ. Тогда бактеридія проникаетъ сквозь пора-

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1890, т. XCI. стр. 86.

ненія кишекъ, между тѣмъ какъ цѣлость кишечныхъ слизистыхъ оболочекъ мѣшаетъ этому.

Въ ненапечатанной еще работѣ, сдѣланной въ моей лабораторіи, Мичелю удалось вызвать смертельную сибирскую язву у морскихъ свинокъ, заставляя ихъ просто проглатывать споры, смѣшанныя съ мякотью хлѣба, смоченной въ молоко. Въ теченіе всего опыта животныя не принимали никакой пищи, могущей поранить имъ кишки. Но въ этихъ опытахъ примѣры инфекціи совершенно исключительны. Въ огромномъ большинствѣ случаевъ животныя не заболѣваютъ.

Это же правило приложимо и ко многимъ другимъ микробамъ, могущимъ быть безнаказанно проглоченными въ то время, какъ прививка ихъ въ кровь и ткани неминуемо вызываетъ смертельное зараженіе. Многія животныя могутъ безъ малѣйшей опасности проглатывать большія количества такихъ бактерій, которыя вызываютъ у человѣка серьезныя кишечныя заболѣванія. Такъ, никогда не удавалось вѣрнымъ и правильнымъ образомъ вызвать тифъ ни у одного животнаго вида, которому давали проглотить массу тифознаго коккобацилла. Стоитъ вспомнить затрудненія, встрѣченныя многими учеными при попыткахъ вызвать кишечную холеру у лабораторныхъ животныхъ, вслѣдствіе ихъ сильной невосприимчивости къ Коховскому вибриону. Только совсѣмъ молодыя животныя, а именно кормящіяся молокомъ матери кролики, способны заразиться смертельной кишечной холерой, вызванной не только настоящимъ холернымъ вибриономъ, но и Гамалѣвскимъ. Какъ только кролики начинаютъ питаться растительной пищею, они приобрѣтаютъ непреодолимую невосприимчивость.

Несомнѣнно, что не пищеварительные ферменты кишекъ защищаютъ организмъ отъ зараженія кишечнымъ путемъ. Различныя бактеріи обильно развиваются въ содержимомъ всѣхъ частей тонкихъ кишекъ позвоночныхъ. Въ растворахъ трипсина очень хорошо растутъ не только патогенные микробы, но также и сапрофиты и самыя безобидныя бактеріи. Опираясь на этотъ фактъ, Вейгертъ ¹⁾ даже видѣлъ въ немъ возраженіе противъ моей теоріи, по которой разрушеніе микробовъ въ организмѣ, а именно уничтоженіе ихъ фагоцитами, является пищеварительнымъ актомъ. Дѣйствительно, замѣчательно, что въ то время, какъ трипсинъ безсиленъ противъ микробовъ, внутриклеточные ферменты и особенно микроцитазы, — родство которыхъ съ группою трипсиновъ несомнѣнно, — могутъ такъ хорошо переваривать ихъ.

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1887, т. VI, стр. 810.

Думали, что изъ пищеварительныхъ соковъ преимущественно желчь обнаруживаетъ сильную антисептическую способность. Жидкость эта несомнѣнно не безразлична для нѣкоторыхъ бактерій.

Талма утверждаетъ, что она бактерицидна для нѣкоторыхъ микробовъ, особенно для дифтеритнаго. Однако, во многихъ его же опытахъ желчь оказалась неспособной убивать микробовъ, введенныхъ непосредственно въ желчный пузырь. По изслѣдованіямъ Жилбера и Доминиси ¹⁾ въ желчи могутъ обильно развиваться микробы, способные вызывать болѣзни желчныхъ путей, какъ коккобациллъ, напримѣръ. Мы сами пытались помѣшать помощью желчи размноженію холернаго вибриона, но получили совершенно отрицательные результаты въ этомъ отношеніи. Если неразбавленная желчь такъ мало дѣйствительна для столькихъ бактерій, очевидно, что нельзя рассчитывать на ея антисептическое дѣйствіе, когда она переходитъ въ тонкія кишки, гдѣ смѣшивается съ различными другими веществами.

Но бактерицидныя пищеварительныя жидкости тонкихъ кишекъ, какъ панкреатическій сокъ, или малодѣятельныя, какъ желчь, могутъ тѣмъ не менѣе имѣть явное вліяніе на нѣкоторые яды и, между прочимъ, на нѣкоторые микробные токсины. По опытамъ Ненцаго и госпожъ Зиберъ и Шумовой-Симановской (I. с. трипсины гораздо антитоксичнѣе для дифтеритнаго яда, чѣмъ пепсинъ.

Такъ, панкреатическій сокъ кролика и морской свипки гораздо сильнѣе разрушаетъ этотъ токсинъ, чѣмъ желудочный сокъ. Панкреатическій сокъ собаки имѣетъ очень сильное вліяніе на тотъ же токсинъ. Одинъ граммъ этой жидкости нейтрализуетъ 10.000 смертельныхъ дозъ послѣдняго. Верманнъ также нашель, что трипсинъ мѣшаетъ отравленію змѣинымъ ядомъ.

Желчь тоже дѣйствуетъ на нѣкоторые яды. Смѣшанная съ дифтеритными и тетаническими токсинами, она мѣшаетъ ихъ патогенному дѣйствію. Она также нейтрализуетъ змѣиный ядъ, какъ это наблюдали Фрэзеръ ²⁾, Физаликсъ ³⁾ и Кальметтъ ⁴⁾. Все эти яды, послѣ 24-хъ часового соприкосновенія со свѣжей желчью, не производятъ никакого вреднаго дѣйствія при впрыскиваніи смѣси новымъ животнымъ. Желчь, нагрѣтая до 100° или 120°, еще дѣйствительна, хотя и слабѣе.

Но, чтобы достигъ этихъ результатовъ, необходимо сначала при-

¹⁾ Comptes rendus de la Société de Biologie, 1894, стр. 38.

²⁾ British medic. Journal, 1897, n° 1914, стр. 595.

³⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1898, стр. 1057.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, стр. 345.

готовить смѣсь обѣихъ жидкостей. Желчь, впрыснутая отдѣльно, одновременно, раньше или позже змѣйнаго яда, нисколько не мѣшаетъ отравленію. Ядъ этотъ, введенный непосредственно въ желчный пузырь кроликовъ, вызываетъ смертельное отравленіе въ такой же степени, какъ и при подкожномъ впрыскиваніи его. Кальметтъ, сдѣлавшій этотъ опытъ, объясняетъ его отрицательный результатъ слишкомъ быстрымъ всасываніемъ яда, не успѣвшаго подвергнуться разрушительному дѣйствию желчи.

Установлено предохранительное дѣйствіе желчи на два вируса, микробъ которыхъ неизвѣстенъ.

Коху ¹⁾ удалось предохранить рогатый скотъ желчью животныхъ, погибшихъ отъ чумы рогатаго скота, а Франціусъ ²⁾ предохранялъ животныхъ отъ бѣшенства, прививая имъ вирусъ этой болѣзни, смѣшанный съ желчью кроликовъ, погибшихъ отъ бѣшенства.

Только, какъ было доказано Валлэ ³⁾, желчь нормальныхъ кроликовъ обнаруживаетъ точно такое же дѣйствіе. Мы имѣли здѣсь, слѣдовательно, дѣло съ предохранительнымъ дѣйствіемъ самой желчи противъ вируса бѣшенства. При современномъ положеніи нашихъ свѣдѣній невозможно сказать, направлено ли это дѣйствіе желчи противъ токсина или противъ неизвѣстнаго микроба. Аналогія говоритъ въ пользу перваго изъ этихъ предположеній.

Желчь, дѣйствительная противъ нѣкоторыхъ ядовъ, тѣмъ не менѣе не мѣшаетъ отравленію холернымъ токсиномъ, ни ядомъ ботулизма — два самыхъ типичныхъ кишечныхъ отравленія.

Такъ какъ діастазы и пищеварительные соки оказываются неспособными уничтожать микробовъ, и такъ какъ нѣкоторые изъ послѣднихъ разрушаются въ кишкахъ, то надо искать другую причину ихъ гибели. Весьма вѣроятно, что борьба за существованіе между микробами, роль которой могла быть усмотрѣна въ ротовой полости, еще существеннѣе въ явленіяхъ патогеннаго дѣйствія или же въ недѣйствительности заразныхъ бактерій въ кишечномъ каналѣ ⁴⁾. Этотъ сложный и трудный вопросъ изучень

¹⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1897, стр. 223, 241.

²⁾ Centralblatt für Bakteriologie 1898, т. XXIII, стр. 782.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 506.

⁴⁾ Быть можетъ, что кишечные микробы играютъ также роль въ невосприимчивости организма къ внутреностнымъ червямъ. Многіе примѣры такой невосприимчивости паразитичны. Такъ, нѣкоторые паразитическіе черви способны жить исключительно въ кишкахъ одного или очень немногихъ животныхъ видовъ. Когда заставляютъ кроликовъ пожирать множество цистцерковъ свиньи, они переходятъ живыми въ тонкія кишки и превращаются въ настоящихъ сколексовъ. Но, вмѣсто того, чтобы размно-

до сихъ поръ довольно неполно. При изслѣдованіи холеры, мы замѣтили, что въ извѣстныхъ случаяхъ, холерные вибрионы развиваются на желатинныхъ пластинкахъ только по сосѣдству нѣкоторыхъ содѣйствующихъ микробовъ, какъ торулы и сарцины. Руководствуясь этимъ фактомъ, намъ удалось вызвать кишечную холеру у кроликовъ, сосущихъ молоко матери, помощью вибрионныхъ расъ, которыя оставались безвредными или только въ рѣдкихъ случаяхъ вызывали заболѣваніе, когда были проглочены этими животными безъ другихъ микробовъ.

Мы могли убѣдиться въ благопріятномъ вліяніи нѣкоторыхъ представителей желудочно-кишечной флоры для настоящей холеры ¹⁾. Въ виду этихъ данныхъ было вполне естественно предположить, что флора эта можетъ также заключать микробовъ, способныхъ мѣшать развитію и токсическому дѣйствию холернаго вибриона. Мы даже высказали гипотезу, что эти мѣшающіе микробы кишечной флоры могутъ обуславливать невосприимчивость животныхъ, многихъ людей и даже цѣлаго населенія въ тѣхъ городахъ, въ которыхъ никогда не наблюдалось кишечной холеры. Итакъ, возможно, что содержимое кишекъ, населенныхъ множествомъ микробовъ и лишённое бактерицидныхъ соковъ, заключаетъ существенный факторъ, во многихъ случаяхъ обезпечивающій невосприимчивость. Однако слѣдуетъ сказать, что продолжительныя изслѣдованія наши съ цѣлью опредѣлить на кроликахъ, питающихся молокомъ матери, роль микробовъ, мѣшающихъ развитію холеры, не дали удовлетворительныхъ результатовъ. Предполагаю, что это зависитъ отъ нашего весьма неполнаго знакомства съ микробнымъ населеніемъ пищеварительныхъ органовъ.

Если уничтоженіе проникающихъ въ кишки микробовъ представителями нормальной кишечной флоры не было до сихъ поръ достаточно выяснено, то свойство послѣднихъ разрушать микробные токсины за то стоитъ внѣ сомнѣнія.

Мы ²⁾ показали, что очень многіе микробы хорошо развиваются въ тетаническихъ культурахъ, въ бульонѣ, заключающемъ большое количество специфическаго токсина. Послѣдній разрушается подъ вліяніемъ этой микробной флоры, но никогда не вызываетъ раз-

жаться, они выбрасываются наружу и никогда не превращаются въ тѣнию. До сихъ поръ невосприимчивость къ кишечнымъ паразитамъ вовсе не была специально изучена, и я высказываю, въ видѣ простой гипотезы, предположеніе о роли микробовъ кишечной флоры.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1894, т. VIII, стр. 547.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 802.

витія антитоксировъ. Шаррэнъ и Манженъ ¹⁾ наблюдали аналогичные факты.

Такъ какъ разрушеніе бактеріальныхъ токсиновъ микробами происходитъ съ большимъ постоянствомъ и быстротой, то совершенно естественно предположить, что то же явленіе происходитъ и въ кишечномъ каналѣ живыхъ животныхъ, въ который патогеннымъ микробамъ удалось выдѣлить свои яды.

Такъ какъ печень давно уже признана органомъ, очищающимъ продукты пищеваренія, то возникъ вопросъ, не играетъ ли она также роли въ уничтоженіи микробныхъ ядовъ. Нѣкоторые факты указывали на противодѣйствующее вліяніе ея на дѣйствіе никотина, атропина и нѣкоторыхъ другихъ алколоидовъ. Другіе факты доказывали свойство печени превращать въ мочевую кислоту амміачныя вещества, являющіяся результатомъ дѣятельности пищеварительныхъ железъ. Когда Ненцкому, Павлову и ихъ сотрудникамъ ²⁾ удалось соединить воротную вену съ полои венной, устраняя такимъ путемъ очистительную функцію печени, то собаки ихъ были отравлены вслѣдствіе скопленія амміака въ организмѣ.

Руководствуясь этими данными относительно защитительной роли печени, пытались примѣнить ихъ къ вліянію того же органа на бактеріальные токсины, какъ напр. дифтеритный ядъ. Но многочисленныя попытки въ этомъ направленіи привели къ отрицательнымъ результатамъ: печень не оказалась способной разрушать этотъ токсинъ.

Бушаръ, Шаррэнъ и Рюфферъ изучали дѣйствіе печени на ядъ палочки синяго гноя. Имъ казалось, что они подмѣтили нѣкоторое антитоксическое дѣйствіе этого органа, но позднѣе Шаррэнъ ³⁾ самъ убѣдился въ томъ, что бактеріальныя выдѣленія только въ слабой степени измѣнены при этихъ условіяхъ и что дѣйствію печени подвергаются преимущественно растворимыя въ алкогольъ вещества. Между тѣмъ, какъ извѣстно, настоящіе бактеріальныя токсины именно нерастворимы въ алкогольъ. Въ многочисленныхъ опытахъ Вальера, Ру и многихъ другихъ изслѣдователей тетаническаго и дифтеритнаго токсиновъ никогда не удавалось обнаружить какого бы то ни было антитоксического вліянія печени.

Пищеварительные органы на всемъ своемъ протяженіи снабжены аппаратами защиты противъ микробовъ. Они состоятъ изъ

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1897, стр. 545.

²⁾ Архивъ біологическихъ наукъ. С.-Петербургъ, 1892, т. I.

³⁾ Les défenses naturelles de l'organisme, Paris, 1898.

скопленій лимфоидной ткани въ видѣ группъ железъ. Таковы миндалевидныя железы, Пæеровы бляшки, кишечныя солитарныя фолликулы. Органы эти производятъ множество фагоцитовъ, могущихъ придти въ соприкосновеніе съ микробами.

Риббертъ ¹⁾ и Бидцочеро ²⁾ почти одновременно и независимо другъ отъ друга описали железистыя скопленія слѣпой кишки кроликовъ, въ которыхъ они обнаружили присутствіе многочисленныхъ микробовъ, происходящихъ изъ содержимаго кишекъ. Они нашли, что большинство этихъ бактерій заключены внутри клѣтокъ и рассматривали этотъ случай, какъ примѣръ фагоцитарной реакціи. Манфреди ³⁾ подтвердилъ это объясненіе, доказавъ, что поглощенные микробы были мертвы. Позднѣе Рюфферъ ⁴⁾ изслѣдовалъ этотъ вопросъ въ моей лабораторіи. Онъ нашелъ кишечный фагоцитозъ въ Пæйеровскихъ бляшкахъ нѣсколькихъ животныхъ видовъ и показалъ, что лимфоидная ткань заключаетъ крупныхъ макрофаговъ, наполненныхъ бактеріями и микрофагами, совершающими свое внутриклѣточное пищевареніе. Между послѣдними онъ узналъ лейкоцитовъ, содержащихъ, въ свою очередь, микробовъ. Скопленіе фагоцитовъ въ лимфоидныхъ органахъ кишечнаго канала представляетъ, такъ сказать, послѣдній актъ борьбы, распространенной на очень большой поверхности.

Уже нѣсколько лѣтъ, какъ было установлено Штёрромъ ⁵⁾, что вдоль стѣнокъ кишекъ и особенно миндалевидныхъ и другихъ лимфатическихъ железъ передвигается огромное количество лейкоцитовъ, выполняющихъ родъ паломничества къ полостямъ, наполненнымъ микробами. Это постоянное и нормальное передвиженіе часто обозначается подъ названіемъ „Штёрровскаго явленія“. Очевидно, что здѣсь мы имѣемъ дѣло съ процессомъ фагоцитарной защиты, въ которой лейкоциты, разбросанные въ кишечномъ каналѣ, охотятся за микробами, находящимися всего ближе къ живымъ частямъ этого органа. Въ слизи, взятой съ поверхности миндалевидныхъ железъ здороваго чловѣка, постоянно находятся лейкоциты, особенно микрофаги, наполненные различными микробами.

Защита въ слизистой оболочкѣ пищеварительныхъ органовъ сложнѣе, чѣмъ въ другихъ слизистыхъ оболочкахъ, и многіе пункты еще темны и требуютъ новыхъ изслѣдованій.

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift. 1885, стр. 197.

²⁾ Centralblatt f. medicin. Wissenschaften. 1885, стр. 801.

³⁾ Giornale internazionale de Scienze Mediche, 1886, стр. 318.

⁴⁾ Quarterly Journ. of Microsc. Science. 1890, т. CXX, стр. 481.

⁵⁾ Virchow's Archiv. 1884 т. XCVII, стр. 211.

Явленія защиты въ слизистой оболочкѣ половыхъ органовъ сходны по существу, но гораздо проще. Поэтому можно было-бы ожидать, что они лучше опредѣлены и могутъ выяснять нѣкоторыя стороны вопроса защиты организма вообще. И дѣйствительно, акушеры и гинекологи очень много занимались этимъ вопросомъ, поскольку онъ касается женскихъ половыхъ органовъ, но тѣмъ не менѣе наши свѣдѣнія еще далеко неполны. На эту тему существуетъ уже цѣлая литература, въ которой преобладающее значеніе имѣетъ двухтомная работа Мэнге и Креннга ¹⁾. И, однако, вопросъ рѣшенъ далеко еще неудовлетворительно.

Вульва и влагалище при рожденіи не содержатъ микробовъ, но вскорѣ они населяются ими. Въ этихъ органахъ развивается довольно обильная флора, въ которой преобладаютъ нѣкоторые виды, какъ палочка Дöderлейна. Итакъ, микробы могутъ жить въ вульвѣ и во влагалищѣ, а между тѣмъ, когда въ эти органы вводятъ культуры различныхъ сапрофитныхъ или патогенныхъ микробовъ, онѣ вскорѣ совершенно исчезаютъ. Происходитъ явленіе, обозначенное Мэнгомъ подъ именемъ „самоочищенія“ женскихъ половыхъ органовъ. Какъ онъ, такъ и его предшественники, Дöderлейнъ и Строгановъ, пытались опредѣлить механизмъ этого явленія. Явленіе это менѣе сложно у новорожденныхъ дѣвочекъ, чѣмъ у взрослыхъ. Мэнге думаетъ, что прежде всего развитію большого числа бактерій мѣшаетъ кислотность выдѣленій влагалища новорожденныхъ дѣвочекъ. Вскорѣ къ этой причинѣ присоединяется массовое передвиженіе лейкоцитовъ, разрушающихъ бактеріи или фагоцитарнымъ дѣйствіемъ, или высвобожденіемъ своихъ продуктовъ въ слизь влагалища. Третьимъ элементомъ, которому приписываютъ большое значеніе, есть вмѣшательство ацидофильныхъ бактерій, хорошо растущихъ въ кислыхъ выдѣленіяхъ, но мѣшающихъ росту другихъ микробовъ. По мнѣнію Дöderлейна, влагалище преимущественно обязано своей защитой противъ заразныхъ началъ палочкѣ, носящей его имя. Мэнге - же приписываетъ это дѣйствіе цѣлому ряду бактерій.

Онъ видѣлъ, что пиогенный стафилококкъ, введенный во влагалище поворожденныхъ дѣвочекъ, растетъ въ немъ нѣкоторое время. Присутствіе этого микроба вызывало сильное скопленіе лейкоцитовъ въ слизи влагалища, за которымъ слѣдовало очень рѣзкое поглощеніе микробовъ. Но стафилококки начинали исче-

¹⁾ Bakteriologie des weiblichen Genitalkanals. Leipzig, 1897.

зать только тогда, когда влагалище населялось бактеріями, составляющими его нормальную флору. Процессъ самоочищенія оканчивается только черезъ три дня послѣ введенія бактерій. Мэнге поставилъ вопросъ: не содѣйствуетъ-ли также какой нибудь чисто механической элементъ очищенію влагалища отъ проникающихъ въ него микробовъ? Съ цѣлью отвѣтить на это, онъ вводилъ зерна киновари во влагалищную полость. Послѣдніе оставались въ ней дольше микробовъ, изъ чего Мэнге вывелъ, что влагалище неспособно очищаться механическимъ путемъ. Однако въ этихъ опытахъ слѣдуетъ имѣть въ виду, что микробы, вводимые во влагалище, вызывали сильную лейкоцитарную реакцію. При этомъ слизистое выдѣленіе должно было также усилиться и могло гораздо легче увлечь съ собою проникшихъ во влагалище микробовъ, чѣмъ въ случаѣ введенія киновари. Итакъ, весьма вѣроятно, что, какъ и относительно другихъ слизистыхъ оболочекъ, въ женскихъ половыхъ органахъ, эти оболочки также могутъ механическимъ путемъ удалять мелкія тѣла и особенно микробовъ.

Съ цѣлью выясненія задачи самоочищенія влагалища, Каханеску ¹⁾ въ моей лабораторіи предпринялъ опыты надъ самками нѣсколькихъ видовъ млекопитающихъ. Такъ какъ кобыла доставляетъ наибольшее количество влагалищной слизи, то изслѣдователь этотъ остановился на ней для рѣшенія вопроса о бактерицидной способности этого выдѣленія. Результатъ оказался совершенно отрицательнымъ, даже по отношенію къ безобиднымъ сапрофитамъ, какъ коккобациллъ *Prodigiosus*. Самоочищеніе влагалища у собаки и кролика также оказалось мало дѣятельнымъ и мало выраженнымъ. Большею частью микробы, введенные во влагалище, оставались въ немъ продолжительное время. Изъ всѣхъ явленій микробнаго разрушенія, подмѣченныхъ Каханеску, всего рѣзче было выражено скопленіе лейкоцитовъ. Иногда ему удавалось наблюдать интенсивный фагоцитозъ въ то время, какъ въ другихъ опытахъ онъ былъ рѣдокъ или даже вполне отсутствовалъ. Такъ какъ многіе лейкоциты погибаютъ во влагалищной слизи, то возможно, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ происходитъ извѣстное бактерицидное дѣйствіе цитазовъ, высвободившихся изъ этихъ мертвыхъ лейкоцитовъ.

Правда, что влагалищная слизь кобылы не обнаруживала этой бактерицидной способности внѣ организма; на другихъ-же животныхъ невозможно было произвести аналогичные опыты вслѣд-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1901, т. XV.

ствіе слишкомъ малаго количества слизи. Столь распространенная кислотность поверхности слизистой оболочки вульвы и влагалища у женщинъ можетъ играть нѣкоторую роль въ защитѣ противъ бактерій, не переносящихъ кислой среды; но животныя, изученныя Каханеску, даже собака, не обладаютъ этимъ преимуществомъ: ихъ слизистыя оболочки большею частью обнаруживаютъ щелочную реакцію.

Кислая реакція также играетъ роль, какъ средство защиты мочевыхъ путей противъ проникновенія бактерій. Она можетъ быть дѣйствительной у человѣка или животныхъ, имѣющихъ кислую мочу. Но у многихъ другихъ животныхъ, у которыхъ моча щелочная, микробы тѣмъ не менѣе, при нормальныхъ условіяхъ, не проникаютъ въ глубь мочевыхъ органовъ. Мочевой пузырь обязанъ моченстеченію своимъ избавленіемъ отъ патогенныхъ и сапрофитныхъ микробовъ. Если соединить два сосуда, содержащихъ стерилизованный бульонъ такимъ образомъ, чтобы жидкость изъ одного изъ нихъ медленно переливалась въ другой, то въ первомъ не произойдетъ загрязненія микробами посѣянными во второй. Въ послѣднемъ бульонъ вскорѣ превратится въ пюре изъ бактерій въ то время, какъ въ первомъ бульонъ сохранится нетронутымъ и асептичнымъ. Этотъ чисто механическій факторъ былъ вполне выясненъ Преображенскимъ ¹⁾ въ работѣ, сдѣланной имъ въ лабораторіи Дюкло. Стерильность нормальнаго мочевого пузыря должна быть объяснена подобной-же причиной. Когда моча задерживается въ мочевомъ пузырьѣ, то въ ней очень быстро развиваются бактеріи.

Съ тѣхъ поръ, какъ было принято предположеніе, что надпочечныя железы служатъ для нейтрализаціи нѣкоторыхъ токсическихъ веществъ, выработанныхъ въ организмѣ, склонялись допустить, что тѣ-же органы могутъ выполнять антитоксическую роль по отношенію къ бактеріальнымъ ядамъ. Высказывали гипотезу, что функція эта, кромѣ надпочечныхъ железъ, выполняется щитовидной железой и нѣкоторыми другими загадочными органами.

Въ пятой главѣ мы уже упоминали, что надпочечныя железы обнаруживали нѣкоторое антиспермотоксичное дѣйствіе въ нѣкоторыхъ опытахъ впрыскиванія кроликамъ спермотоксина. Но до сихъ поръ не было указано ни одного опредѣленнаго факта въ пользу антитоксической роли названныхъ органовъ относительно бактеріальныхъ антитоксиновъ. Въ своей большой работѣ о тетанусѣ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 699.

Ру и Вальяръ ¹⁾ дѣлали опыты въ этомъ направленіи, но полученные результаты не позволили имъ высказаться въ положительномъ смыслѣ.

Для защиты кожи и слизистыхъ оболочекъ природа не употребляетъ антисептическихъ веществъ. Жидкости, омывающія поверхность рта и другихъ слизистыхъ оболочекъ не микробицидны или-же обладаютъ этимъ свойствомъ только въ незначительной степени или въ видѣ исключенія. Природа освобождаетъ слизистыя оболочки и кожу отъ множества микробовъ, удаляя ихъ эпителиальнымъ слущиваніемъ и отбрасывая ихъ съ секретами и жидкими выдѣленіями. Природа выбрала этотъ механическій способъ точно такъ же, какъ современные медики, замѣняющіе антисепсію рта, кишекъ и другихъ органовъ—промываніемъ чистой физиологической водой. Природа пользуется конкуренціей безобидныхъ микробовъ, чтобы помѣшать поселенію патогенныхъ микробовъ. Она постоянно посылаетъ во всѣ слизистыя оболочки и кожу армію подвижныхъ фагоцитовъ, освобождающихъ ихъ отъ микробовъ. Какъ только послѣдніе становятся многочисленнѣе, фагоцитарная реакція также усиливается. Происходитъ борьба между обоими живыми элементами: фагоцитами и микробами. Когда первые берутъ верхъ, — организмъ остается здоровымъ.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. VII, стр. 65.

Глава XIV.

Невосприимчивость, приобретенная естественнымъ путемъ.

Невосприимчивость, приобретенная послѣ выздоровленія отъ заразныхъ болѣзней. — Невосприимчивость, приобретенная при перемежающейся лихорадкѣ. — Гуморальныя свойства выздоравливающихъ отъ тифа. — Предохранительная способность крови выздорѣвшихъ отъ азиатской холеры. — Антитоксическая способность крови выздорѣвшихъ отъ дифтерита. — Невосприимчивость, приобретенная наследственнымъ путемъ. — Отсутствие наследственной невосприимчивости въ строгомъ смыслѣ слова. — Невосприимчивость, переданная кровью матери и желточнымъ веществомъ. — Невосприимчивость переданная молокомъ матери.

Уже давно извѣстно, что послѣ перваго приступа очень многихъ заразныхъ болѣзней, наступаетъ невосприимчивость организма, могущая длиться долгіе годы или иногда даже всю остальную жизнь. За долго до микробиологической эры въ медицинѣ было вполне установлено, что выздорѣвшій отъ оспы можетъ приближаться и ухаживать за оспенными, не рискуя заболѣть вторично. Тотъ же результатъ былъ полученъ чисто эмпирическимъ путемъ относительно нѣсколькихъ другихъ заразныхъ болѣзней, какъ коклюшъ, тифъ, скарлатина, свинка и т. д.

Съ другой стороны, было установлено, что нѣкоторыя заразныя болѣзни, какъ крупозное воспаленіе легкихъ, рожа, возвратный тифъ, инфлуенца — не вызываютъ послѣ себя никакой сколько-нибудь выраженной невосприимчивости. Часто даже замѣчали, что послѣ перваго приступа болѣзни эти имѣли явную склонность повторяться. Между этими двумя крайностями стоятъ разныя болѣзни, за которыми слѣдуетъ болѣе кратковременная невосприимчивость, чѣмъ послѣ болѣзней первой категоріи. Таковы, во-первыхъ, корь, вызывающая сравнительно продолжительную невосприимчивость, человѣческая чума, сибирская язва, холера и т. д.

Слѣдуетъ замѣтить, что первый приступъ всѣхъ заразныхъ болѣзней вызываетъ болѣе или менѣе продолжительныя измѣненія въ организмѣ и всегда вслѣдъ за ними наблюдается невосприимчивость. Даже при рожѣ, болѣзни, повторяющейся такъ часто, что иные люди, такъ сказать, точно предназначены заболѣвать ею черезъ короткіе промежутки времени, — тѣмъ не менѣе наблюдается невосприимчивость, хотя она и очень мимолетна. Со времени открытія рожистаго стрептококка Феллейзенемъ ¹⁾, какъ самъ этотъ ученый, такъ и нѣкоторые другіе прививали этого микроба больнымъ злокачественными опухолями. Во время этихъ попытокъ лѣченія нѣсколько разъ было замѣчено, что послѣ первой прививки, вызвавшей типичное рожистое заболѣваніе, наступалъ періодъ иммунитета, во время котораго прививка стрептококка оставалась безъ послѣдствій. Замѣтимъ также, что при возвратномъ тифѣ, привитомъ обезьянамъ, также наступаетъ очень кратковременная, но дѣйствительная невосприимчивость. Точно такъ же при крупозномъ воспаленіи легкихъ, между приступами обыкновенно бывають болѣе или менѣе продолжительные періоды невосприимчивости.

Обыкновенно думали, что перемежающаяся лихорадка не только не вызываетъ никакого послѣдующаго иммунитета, но что, наоборотъ, первый приступъ ея предрасполагаетъ организмъ къ новому заболѣванію этой болѣзнью. Такого рода факты были часто наблюдаемы и поэтому они несомнѣнно вѣрны. А между тѣмъ при нѣкоторыхъ условіяхъ приобрѣтается невосприимчивость и противъ палюдизма. Во время своего путешествія въ Новую Гвинею, Кохъ ²⁾ нашель, что въ то время, какъ въ нѣкоторыхъ странахъ дѣти, до десятилѣтняго возраста большею частью болѣють перемежающейся лихорадкой и содержатъ въ крови паразиты Лаверана, дѣти выше этого возраста, а также и взрослые — совершенно не страдаютъ этой болѣзнью. Кохъ убѣжденъ, что здѣсь мы имѣемъ дѣло съ примѣромъ невосприимчивости, приобрѣтенной естественнымъ путемъ вслѣдствіе перенесенія палюдизма въ дѣтскомъ возрастѣ. Этотъ великій ученый въ своихъ выводахъ опирается на тотъ фактъ, что здоровые, взрослые люди, происходящіе изъ тѣхъ странъ, гдѣ у дѣтей наблюдаются паразиты маляріи, приходя въ другія лихорадочныя мѣстности, не заражаются этой болѣзнью. Между тѣмъ, когда въ тѣ же мѣстности

¹⁾ *Etiologie des Erysipels*, 1883.

²⁾ *Deutsche med. Wochenschr.* 1900, n° 49, 50, стр. 781, 801.

приходятъ туземцы изъ областей, гдѣ нѣтъ лихорадокъ, они вскорѣ заражаются ими. Глогнеръ ¹⁾ пытался объяснить данныя, установленныя Кохомъ, тѣмъ, что заражающіеся взрослые, просто обладаютъ естественной невосприимчивостью, и что здѣсь мы имѣемъ дѣло съ извѣстнаго рода подборомъ: въ то время, какъ взрослые, чувствительные къ палюдизму, умираютъ отъ этой болѣзни, другіе, естественно невосприимчивые къ ней, выживаютъ и не заражаются маляріей даже въ другихъ лихорадочныхъ странахъ. Въ подтвержденіе своего мнѣнія, Глогнеръ приводитъ примѣръ дѣтей сиротскаго заведенія въ Семарангѣ (на Явѣ). Въ теченіе цѣлыхъ годовъ они подвержены повторнымъ приступамъ и новымъ зараженіямъ маляріей, слѣдовательно, неспособны приобрести ни малѣйшей невосприимчивости. По мнѣнію Коха примѣръ, приведенный Глогнеромъ, несравнимъ съ вышеизложеннымъ фактомъ, касающимся дѣтей Новой Гвинеи. Въ первомъ случаѣ естественный ходъ болѣзни прерывается лѣченіемъ хининомъ, которое должно мѣшать установленію иммунитета; во второмъ же случаѣ дѣти предоставлены своей судьбѣ и внѣ всякаго лѣченія, медленно приобретаютъ настоящую невосприимчивость. Очевидно, что эта приобретенная къ палюдизму невосприимчивость—сложное явленіе, требующее новыхъ изслѣдованій; однако, несомнѣнно, что при нѣкоторыхъ условіяхъ она подходитъ подъ общее правило и можетъ быть естественно приобретенной.

Общее правило заключается въ томъ, что при заразныхъ болѣзняхъ невосприимчивость обыкновенно развивается послѣ перваго приступа ихъ. Иммунитетъ этотъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ очень продолжителенъ и, наоборотъ, очень мимолетенъ въ другихъ. Часто возражали противъ открытыхъ Пастеромъ и его сотрудниками предохранительныхъ прививокъ ослабленными микробами, что нѣкоторыя болѣзни, какъ, напр., сибирская язва, могутъ повторяться. Фактъ этотъ несомнѣненъ: человѣкъ можетъ нѣсколько разъ заразиться сибиреязвенной палочкой и, несмотря на это, приобретенная невосприимчивость къ этой болѣзни несомнѣнно существуетъ. Только иммунитетъ этотъ длится всего одинъ годъ или нѣсколько лѣтъ, а не гораздо дольше, какъ при тифѣ, свинкѣ и оспѣ. Вотъ почему при попыткахъ искусственнаго предохраненія никогда не слѣдуетъ останавливаться передъ возможностью повторенія болѣзни.

Между примѣрами естественной невосприимчивости надо упо-

¹⁾ Virchow's Archiv, 1900, т. CLXII, стр. 222.

мянуть примѣръ сифилиса, представляющаго очень исключительный случай. Давно уже вполне установлено многочисленными опытами на человѣкѣ, что лица, обнаружившія первичныя проявленія сифилиса, приобретаютъ очень большую невосприимчивость къ новому зараженію. Сифилитическій шанкръ не повторяется, а между тѣмъ эта столь явная и стойкая невосприимчивость не мѣшаетъ человѣку, иммунному къ новой инфекціи, продолжать быть больнымъ и служить почвой для дальнѣйшихъ сифилитическихъ явленій. Эта своеобразная невосприимчивость оказала большія услуги при установленіи этиологіи нѣкоторыхъ болѣзней, въ которыхъ могли подозрѣвать сифилитическое происхожденіе. Многіе клиницисты допускали такое происхожденіе въ общемъ прогрессивномъ параличѣ. Другіе отрицали причинную связь между этими двумя болѣзнями. Краффтъ-Эбингъ ¹⁾ рѣшилъ этотъ вопросъ примѣненіемъ закона приобретенной невосприимчивости при сифилисѣ. Прививка сифилитическаго яда десяти прогрессивнымъ паралитикамъ никогда не вызывала развитія ни шанкра на мѣстѣ прививки, никакихъ другихъ первичныхъ или вторичныхъ сифилитическихъ явленій. Итакъ, при прогрессивномъ параличѣ существуетъ дѣйствительная невосприимчивость къ этимъ явленіямъ; слѣдовательно, болѣзнь эта есть не что иное какъ позднее проявленіе сифилиса.

Иммунитетъ, приобретенный противъ сифилитическаго вируса, наступаетъ тотчасъ послѣ окончанія инкубационнаго періода перваго зараженія и длится въ теченіе всей остальной жизни ²⁾. Помимо этой столь своеобразной и, такъ сказать, частичной невосприимчивости, въ сифилисѣ существуетъ другой болѣе общій родъ приобретеннаго иммунитета. По закону, извѣстному подъ именемъ закона Бомэсъ-Колла, мать, кормящая своего ребенка, зараженнаго сифилисомъ по наслѣдству со стороны одного только отца, пользуется настоящей противосифилитичной невосприимчивостью. Нѣкоторые факты приобретенной невосприимчивости, наблюдаемые при туберкулозѣ, представляютъ извѣстную аналогію съ иммунитетомъ при сифилисѣ. Многочисленныя, хорошо установленныя данныя показываютъ, что лица, у которыхъ была золотуха или, собственно говоря, туберкулезныя проявленія, не могутъ рассчитывать на невосприимчивость къ легочной чахоткѣ. Можно было бы слѣдова-

¹⁾ Рѣчь, произнесенная на XII медицинскомъ международномъ конгрессѣ въ Москвѣ, 1897 г.

²⁾ V. M. Hudalo. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie. 1891, т. II, стр. 353, 470.

тельно думать, что эта болѣзнь вовсе не вызываетъ невосприимчивости. Однако Кохъ ¹⁾ доказалъ, что туберкулезныя морскія свинки, которымъ вводятъ подъ кожу палочки чахотки, очень своеобразно реагируютъ противъ нихъ. Присутствіе этихъ микробовъ тотчасъ вызываетъ сильное воспаленіе на мѣстѣ впрыскиванія, вслѣдствіе чего палочки удаляются вмѣстѣ съ экссудатомъ. Образуется объемистый струпъ, который, при отпаденіи, извлекаетъ за собою множество бактерий. За процессомъ этимъ не слѣдуетъ ни образованія постоянной язвы, ни гипертрофіи сосѣднихъ железъ. Какъ при сифилисѣ, организмъ приобрѣлъ невосприимчивость къ новому зараженію туберкулезнымъ вирусомъ, что ничуть не мѣшаетъ обобщенію перваго зараженія и развитію смертельнаго туберкулеза почти всѣхъ органовъ. Наблюденія Коха, служившія ему основаніемъ при его изслѣдованіяхъ туберкулина, были подтверждены нѣсколькими другими учеными. Реакція туберкулезнаго организма противъ вторичнаго зараженія была обозначена подъ именемъ „Коховскаго явленія“.

Въ клинической медицинѣ собрано много въ высшей степени важныхъ данныхъ относительно установленія приобретенной невосприимчивости въ большемъ числѣ заразныхъ болѣзней; но научнымъ образомъ можно было изучить механизмъ этой невосприимчивости только благодаря результатамъ микробиологическихъ изслѣдованій, добытыхъ за послѣдній періодъ научнаго движенія. Общій результатъ, вытекающій изъ этихъ изслѣдованій заключается въ томъ, что приобретенная естественнымъ путемъ невосприимчивость, очень сходна съ той, которая получается искусственно, прививкой вышеупомянутыми различными способами. Явленія, наблюдаемая у животныхъ, привитыхъ разнообразными вакцинами, очень сходна съ тѣми, которыя наступаютъ во время выздоровленія отъ болѣзни, приобретенной при естественныхъ условіяхъ. Въ подтвержденіе этого положенія намъ пришлось бы разсмотрѣть механизмъ выздоровленія, что завлекло-бы насъ слишкомъ далеко, такъ какъ вопросъ этотъ чрезчуръ обширенъ, чтобы быть разсмотрѣннымъ здѣсь. Поэтому придется ограничиться только нѣсколькими замѣчаніями, для ознакомленія съ нимъ читателя.

Самыя важныя свѣдѣнія относительно приобретенной естественнымъ путемъ невосприимчивости мы можемъ почерпнуть въ тѣхъ болѣзняхъ, противъ которыхъ не существуетъ лѣченія. Мы

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr., 1891, стр. 101.

уже видѣли на примѣрѣ перемежающейся лихорадки до какой степени дѣленіе можетъ видоизмѣнить естественный ходъ явленій. Вотъ почему намъ слѣдуетъ сначала остановиться на восприимчивости, приобрѣтенной вслѣдствіе перваго приступа тифа. Развивающаяся послѣ него невосприимчивость сильна и продолжительна; терапевтическое вмѣшательство, которое могло бы отклонить естественный ходъ, ничтожно.

Мы еще незнакомы съ механизмомъ выздоровленія при тифѣ. Болѣзнь эта поражаетъ, исключительно, человѣка (экспериментальный перитонитъ животныхъ, вызванный тифознымъ кокко-бациллою, отличается очень рѣзко отъ тифа). Поэтому очень трудно удовлетворительно изучить этотъ механизмъ въ періодъ выздоровленія. Но, занеимѣніемъ этихъ свѣдѣній, мы можемъ составить себѣ понятіе объ измѣненіяхъ, претерпѣваемыхъ кровяной жидкостью въ теченіе тифа, такъ же, какъ во время и послѣ выздоровленія.

Уже довольно давно, какъ Шантемессомъ и Видалемъ ¹⁾, было замѣчено, что кровяная сыворотка особъ, заболѣвшихъ тифомъ, приобрѣтаетъ способность мѣшать экспериментальному перитониту лабораторныхъ животныхъ, вызванному тифознымъ коккобациллою. Кровь больныхъ становится предохранительной. Противъ этого вывода возражали, что съ такими сильными дозами серума какъ тѣ, которыя употреблялись вышеназванными учеными, можно достигнуть того же результата, даже употребляя кровь нормальнаго человѣка, болѣвшаго и выздоровѣвшаго отъ этой болѣзни. Позднѣйшія изслѣдованія однако подтвердили открытіе Шантемесса и Видаля. Правда, что часто достаточно впрыснуть $\frac{1}{2}$ куб. сан. нормальнаго человѣческаго серума въ брюшную полость новой морской свинки, для того, чтобы вызвать у нея невосприимчивость къ дозѣ тифознаго коккобацилла, вполне смертельной для свидѣтелей. Въ этомъ случаѣ мы имѣемъ дѣло съ обыкновеннымъ предохранительнымъ дѣйствіемъ, о которомъ было говорено въ 10-й главѣ. Но кровь тифозныхъ способна предохранять новыхъ животныхъ даже въ такихъ дозахъ, въ которыхъ нормальный серумъ никогда не обнаруживаетъ предохранительнаго дѣйствія.

Предохранительное дѣйствіе кровяной сыворотки выздоравливающихъ было изучено съ особенной тщательностью Пфейфферомъ и Колле ²⁾. У нѣкоторыхъ особъ уже минимальныя количе-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 773.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1896, т. XXI, стр. 213.

ства ея (0,001 к. с.) были достаточны для того, чтобы вызвать у морской свинки невосприимчивость къ смертельному тифозному перитониту. Эта столь сильная способность обнаруживалась только во время первыхъ недѣль выздоровленія. Въ одномъ случаѣ, когда этимъ ученымъ удалось, въ два приема, наблюдать свойства крови, они нашли, что два мѣсяца послѣ перваго изслѣдованія предохранительная способность значительно ослабѣла. Въ другомъ случаѣ, въ которомъ кровь была взята черезъ годъ послѣ выздоровленія отъ тяжелаго тифа, они наблюдали только слабыя указанія на специфическую предохранительную способность. „Дѣло происходитъ такъ — заключаютъ Пфейфферъ и Колле — какъ будто тифозныя предохранительныя вещества быстро выдѣляются изъ кровообращенія“.

Если бы послѣдующія изслѣдованія подтвердили эти еще мало-численные результаты, то можно было-бы вывести, что невосприимчивость, длящаяся цѣлые года послѣ тифознаго заболѣванія, а иногда даже въ теченіе всей остальной жизни, должна быть независима отъ содержанія въ крови готовыхъ предохранительныхъ веществъ. (I. с. р. 218). Факты, послужившіе для этого заключенія, еще разъ подтверждаютъ то общее положеніе, что даже приобрѣтенный иммунитетъ вовсе не составляетъ функціи какого бы то ни было гуморальнаго свойства.

Какъ извѣстно, предохранительный сыворотъ всегда заключаетъ специфическій фиксаторъ (*substance sensibilisatrice Bordet*, или промежуточное вещество, или амбоцепторъ Эрлиха). Поэтому было совершенно естественно искать это вещество въ крови лицъ, больныхъ тифомъ или выздоровѣвшихъ отъ него. Бордэ и Женгу ¹⁾ легко могли показать, благодаря вышензложенному методу (въ 9-й главѣ), существованіе тифофиксатора въ кровяной сывороткѣ двухъ выздоравливающихъ отъ этой болѣзни.

Видалъ и Ле-Суръ ²⁾ распространили это открытіе на кровь больныхъ тифомъ. Всѣ десять изученныхъ ими случаевъ дали положительный результатъ, въ то время какъ всѣ образчики крови лицъ, пораженныхъ различными другими болѣзнями, оказались лишенными тифо-фиксаторовъ. Еще неизвѣстно, наблюдается ли это вещество долгое время послѣ выздоровленія. Въ этомъ отношеніи мы имѣемъ гораздо больше свѣдѣній относительно другого свойства жидкостей у тифозныхъ, а именно: спе-

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*. 1901, т. XV, стр. 289.

²⁾ *Bulletin et mémoires de la Société méd. des hôpitaux*, 1901, 20 juin, стр. 624.

цифической агглютинаціи. Руководствуясь тѣмъ же фактомъ, что уже во время болѣзни кровь лицъ, зараженныхъ тифомъ, становится предохранительной, Видалъ изслѣдовалъ, появляется ли также рано и агглютинативная способность жидкостей. Какъ извѣстно, онъ получилъ положительный результатъ: кровь тифозныхъ можетъ стать агглютинативной съ первыхъ же дней болѣзни. Фактъ этотъ послужилъ Видалю для установленія серо-диагноза тифа, способа общераспространеннаго въ медицинской клиникѣ. Вопросъ, главнымъ образомъ интересующій насъ въ настоящее время, заключается въ томъ, чтобы узнать, долго ли продолжается эта приобретенная агглютинативная способность послѣ выздоровленія и можетъ ли она служить мѣриломъ невосприимчивости.

Въ нѣсколькихъ примѣрахъ серумъ оказался довольно агглютинативнымъ даже очень долго послѣ выздоровленія. Но случаи эти рѣдки и большею частью агглютинативная способность крови, какъ и предохранительная, понижается вскорѣ послѣ выздоровленія. Бенсодъ ¹⁾ наблюдалъ исчезновеніе первой между десятымъ и 95-мъ днемъ апирексіи. Видалъ и Сикаръ ²⁾ наблюдали у нѣкоторыхъ изъ своихъ больныхъ полное исчезновеніе агглютинативной способности крови, наступившее въ одномъ случаѣ на 18-й, а въ другомъ — на 24-й день паденія температуры.

У многихъ выздоравливающихъ агглютинативная способность начинаетъ ослабѣвать черезъ пятнадцать или тридцать дней послѣ наступленія апирексіи.

Уже до этихъ изслѣдованій относительно предохранительной и агглютинативной способности Штерцъ ³⁾ поставилъ вопросъ, нельзя ли вывести нѣкоторыхъ общихъ указаній изъ бактерицидной способности кровяной сыворотки выздоравливающихъ отъ тифа.

Онъ замѣтилъ, что тифозные коккобациллы гораздо хуже сохраняются въ серумѣ здоровыхъ, чѣмъ выздоравливающихъ. Въ послѣднемъ они даютъ обильныя культуры. Видалъ и Сикаръ (l. c.) вновь изслѣдовали этотъ вопросъ и нашли, что въ этомъ отношеніи не существуетъ никакой постоянной и рѣзко выраженной разницы. Такъ, на десять образчиковъ серума людей, никогда не подвергавшихся вліянію тифознаго зараженія, четыре оказались бактерицидными для тифознаго коккобацилла. На двѣнадцать другихъ образчиковъ, взятыхъ отъ выздоравливающихъ

¹⁾ Le phénomène de l'agglutination des microbes. Paris. 1897. стр. 76.

²⁾ Presse médicale. 1896. № 83.

³⁾ Deutsche medic. Wochenschrift. 1892, стр. 827.

отъ тифа — пять обнаружили бактерицидную способность противъ того же микроба.

Всѣ изслѣдованія, сдѣланныя относительно приобрѣтенной невосприимчивости послѣ выздоровленія отъ тифа, вполне доказываютъ, что въ этомъ случаѣ невозможно приписать ее видоизмѣненію жидкостей, которое, вообще, мимолетнѣе иммунитета.

Невосприимчивость, послѣдующая за приступомъ холеры далеко не такъ сильна и продолжительна, какъ та, которая устанавливается послѣ тифа. Бываютъ люди, заболѣвающіе дважды во время одной и той же эпидеміи. Но примѣры эти исключительны, въ то время какъ приобрѣтенная невосприимчивость, по крайней мѣрѣ на нѣкоторое время, служитъ общимъ правиломъ. Многія стороны механизма кишечной холеры еще неясны; тѣмъ не менѣе, мы имѣемъ право утверждать, что болѣзнь эта—настоящая интоксикація холернымъ ядомъ, выработаннымъ коховскими вибрионами въ тонкихъ кишкахъ человѣка. Дѣйствіе вибрионнаго яда достаточно для того, чтобы вызвать серьезную и часто смертельную холеру. Но, въ большинствѣ случаевъ, къ этому отравленію присоединяется вторичная инфекция вибрионами, проникающими въ стѣнку кишки, лишенную своего эпителиального покрова. Иногда микробъ этотъ обобщается даже въ организмъ и его находятъ въ крови и во многихъ органахъ.

Факты, только что вкратцѣ изложенные мною, могутъ служить для объясненія нѣкоторыхъ особенностей, встрѣчаемыхъ въ жидкостяхъ особъ, выздоровѣвшихъ отъ холеры. Вскорѣ послѣ открытія тетаническихъ и дифтеритныхъ антитоксиновъ и почти тотчасъ послѣ открытія предохранительной способности крови, стали примѣнять вновь полученныя данныя къ азіатской холерѣ, воспользовавшись эпидеміей, которая развилась въ Европѣ, начиная съ 1892 года. Въ одной изъ предыдущихъ главъ мы уже упомянули о томъ, что кровяной серумъ, или кровь здоровыхъ людей, никогда не имѣвшихъ азіатской холеры, способенъ предупредить холерный перитонитъ морскихъ свинокъ, привитыхъ коховскимъ вибриономъ. Но, чтобы добиться этой предохранительной способности, необходимо впрыснуть довольно большую дозу, приблизительно $\frac{1}{2}$ к. с.

Способность эта вовсе не специфична, такъ какъ та же кровь, привитая въ такихъ же дозахъ морскимъ свинкамъ, можетъ предохранить ихъ не только противъ вибриона, но также и противъ многихъ другихъ разнообразныхъ бактерій, какъ противъ тифознаго коккобацилла, противъ колибацилла и т. д.

Кровь или кровяная сыворотка отъ людей, выздоровѣвшихъ отъ азиатской холеры, могутъ, наоборотъ, приобрести специфическую предохранительную способность. Онѣ могутъ также помѣшать зараженію другими микробами; но для этого надо ихъ впрыснуть въ такомъ же количествѣ, какъ и кровь отъ нормальныхъ особъ. Наоборотъ, когда хотятъ предупредить холерный перитонитъ у морскихъ свинокъ, то достаточно привить имъ очень маленькія дозы серума лицъ, выздоровѣвшихъ отъ холеры. Этотъ интересный фактъ былъ впервые найденъ Лазарусомъ ¹⁾. Въ трехъ случаяхъ холеры, изслѣдованныхъ имъ, серумъ, взятый черезъ нѣкоторое время послѣ выздоровленія, представлялъ необыкновенную предохранительную способность; достаточно было одного децимиллиграмма кровяной сыворотки для того, чтобы помѣшать смерти морскихъ свинокъ, привитыхъ холернымъ вибриономъ въ брюшную полость. Вскорѣ затѣмъ Клемпереръ ²⁾ сдѣлалъ аналогичное наблюденіе въ двухъ другихъ случаяхъ выздоровленія; но у его выздоравливающихъ кровь оказалась гораздо менѣ дѣятельной, чѣмъ въ случаяхъ Лазаруса.

Исаевъ ³⁾ изслѣдовалъ въ Коховскомъ институтѣ въ Берлинѣ кровь нѣсколькихъ лицъ, выздоровѣвшихъ отъ холеры. Онъ пришелъ къ тому выводу, что серумъ всегда приобретаетъ специфическую предохранительную способность; но послѣдняя никогда не развивается раньше третьей недѣли послѣ заболѣванія и уже вполнѣ исчезаетъ три мѣсяца послѣ начала болѣзни. Нѣсколько примѣровъ, изученныхъ Вассерманномъ ⁴⁾ и Зобернгеймомъ ⁵⁾ подтверждаютъ это заключеніе. Мои собственныя изслѣдованія ⁶⁾ 24 случаевъ указываютъ на очень большія колебанія въ предохранительной способности крови лицъ, выздоровѣвшихъ отъ холеры. Я нашелъ ее болѣе чѣмъ въ половинѣ случаевъ (58%). Иногда способность эта была очень рѣзко выражена, почти такъ же сильно, какъ въ примѣрѣ Лазаруса, иногда-же она была слаба, часто даже ничтожна. Нельзя было также наблюдать никакой связи между серьезностью болѣзни и силой предохранительной способности. Такъ, въ одномъ случаѣ умѣренной холеры, достаточно было очень маленькаго количества серума (0,001 к. с.),

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1892, стр. 1072; 1893, стр. 1241.

²⁾ Id. 1892, стр. 1267.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1894, т. XVI, стр. 308.

⁴⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1893, т. XIV, стр. 42.

⁵⁾ Hygienische Rundschau, 1895, стр. 167.

⁶⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 417.

чтобы предохранить морскую свинку отъ смертельнаго холернаго перитонита, въ то время какъ въ другомъ, необыкновенно серьезномъ случаѣ, даже 2 к. с. были безсильны вызвать то-же дѣйствіе. Въ этихъ двухъ примѣрахъ кровь была взята въ соотвѣтствующій періодъ послѣ начала болѣзни (на 73-ый и 75-ый день). Зобернгеймъ (l. c.) нашелъ самую сильную предохранительную способность у человѣка, нормальныя испражненія котораго заключали холерныя вибрионы, но который былъ здоровъ и подвергся изслѣдованію только вслѣдствіе того, что жилъ вмѣстѣ съ холерными.

Всѣ эти данныя показываютъ, что ни выздоровленіе, ни невосприимчивость противъ холеры не могутъ рассматриваться какъ слѣдствіе предохранительной способности крови. Послѣдняя обнаруживается довольно долго послѣ окончательнаго выздоровленія и исчезаетъ слишкомъ скоро послѣ него, т. е. въ такое время, когда приобретенный иммунитетъ долженъ еще существовать. Съ другой стороны, непостоянство предохранительной способности крови указываетъ на то, что это свойство жидкости есть явленіе вторичное. Такъ какъ азиатская холера является результатомъ отравленія холернымъ ядомъ, то легко понять, что предохранительная способность, вытекающая изъ наводненія живыхъ частей организма вибрионами, должна играть незначительную роль. Мы уже знаемъ, что способность эта обязана своимъ существованіемъ веществамъ, выработаннымъ фагоцитарными элементами, поставленными въ соприкосновеніе съ вибрионами. При экспериментальной инфекціи кроликовъ холернымъ вибриономъ, предохранительныя вещества производятся клѣтками селезенки, лимфатическихъ железъ и спиннаго мозга; это было доказано Пфейфферомъ и Марксомъ. Мы не имѣемъ никакого понятія о томъ, откуда появляются эти вещества при азиатской холерѣ у человѣка.

Такъ какъ азиатская холера представляетъ примѣръ отравленія кишечнаго происхожденія, то можно было-бы думать, что послѣ выздоровленія, главнымъ образомъ, должна-бы обнаруживаться антитоксическая способность жидкостей. Наши свѣдѣнія на этотъ счетъ еще очень неполны, такъ какъ мы научились готовить токсинъ только уже послѣ послѣдней холерной эпидеміи. Въ одномъ случаѣ зараженія холерой въ нашей лабораторіи (г-мъ С.) кровяная сыворотка была изслѣдована какъ съ точки зрѣнія предохранительной способности, такъ и съ антитоксической. Жидкость эта, взятая больше трехъ недѣль послѣ за-

болѣванія, оказалась предохранительной только въ сильной дозѣ (0,5 к. с.), при которой даже серумъ нормальнаго человѣка можетъ дать тотъ-же результатъ. Что-же касается антитоксической способности кровяной сыворотки г-на С., то она оказалась совершенно ничтожной въ одномъ опытѣ съ кроликами, еще сосущими молоко матери. Послѣднихъ нельзя было предохранить отъ смертельной кишечной холеры послѣ поглощенія вибрионовъ, несмотря на дозу въ 3 к. с. серума, впрыснутаго нѣсколько раньше.

Этотъ опытъ, единственный до сихъ поръ, конечно недостаточенъ для того, чтобы можно было утверждать, будто выздоровленіе отъ азіатской холеры можетъ наступить помимо развитія антитоксическихъ свойствъ жидкостей. Однако фактъ этотъ правдоподобенъ. Въ другихъ отравленіяхъ микробнаго происхожденія были получены нѣкоторыя данныя, говорящія въ томъ-же смыслѣ. Такъ, Кноррь ¹⁾ наблюдаетъ, что морскія свинки, выздоравливающія отъ тетануса, не обнаруживаютъ никакой антитоксической способности крови. Винченци ²⁾ сдѣлалъ аналогичное наблюденіе въ одномъ случаѣ выздоровленія человѣка отъ тетануса.

Мы имѣемъ гораздо больше свѣдѣній относительно лицъ, выздоровѣвшихъ отъ дифтерита. Клеменсевичъ ³⁾ и Эшерихъ изучили два случая дифтерита, въ которыхъ дефибрированная кровь, взятая черезъ нѣкоторое время послѣ выздоровленія, оказалась предохранительной для морской свинки — противъ смертельной дозы дифтеритной палочки. Фактъ этотъ былъ подтвержденъ нѣсколькими другими наблюдателями, а именно — Абелемъ ⁴⁾ и Орловскимъ ⁵⁾, сдѣлавшимъ свои изслѣдованія подъ руководствомъ Эшериха. Ему удалось обнаружить антитоксическую способность крови противъ дифтеритнаго токсина безъ бактерий. По даннымъ, собраннымъ приведенными авторами, антитоксическая способность жидкостей не проявляется въ первые дни выздоровленія, но явно обнаруживается на второй недѣлѣ послѣ выздоровленія. Она наблюдается не долго и исчезаетъ въ первые мѣсяцы. Изъ собранныхъ по этому поводу фактовъ, наиболѣе интересно наблюдение Эшериха. Оно касается ребенка, кровь котораго въ первый разъ изслѣдовали, когда онъ еще былъ здоровъ. Кровь тогда

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift, 1898, стр. 363.

²⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1898, стр. 247.

³⁾ Centralblatt f. Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 153.

⁴⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1894, № 48, 50, стр. 899, 936.

⁵⁾ Id. 1895, стр. 400.

оказалась неспособной предохранить морскую свинку. Нѣкоторое время послѣ этого отрицательнаго результата, ребенокъ заболѣлъ легкимъ дифтеритомъ, вызвавшимъ развитіе антитоксина. Вновь изслѣдованная кровь его обнаружила очень сильную антитоксическую способность. Примѣръ этотъ самымъ очевиднымъ образомъ показываетъ, что даже легкое заболѣваніе дифтеритомъ дѣйствительно способно вызвать антитоксическое свойство жидкостей. Этимъ наблюденіемъ можно воспользоваться для объясненія того, что такъ часто это свойство крови встрѣчается у здоровыхъ лицъ, утверждающихъ, что у нихъ никогда не было дифтерита. Фактъ этотъ былъ установленъ изслѣдованіями Вассерманна ¹⁾, Абеля (l. c.) и Орловскаго. По мнѣнію этого послѣдняго, половина дѣтей въ больницѣ въ Грацѣ, не зараженныя дифтеритомъ,—имѣютъ кровь антитоксическую противъ дифтеритнаго токсина и часто даже въ большей степени, чѣмъ дѣти, выздоровѣвшія отъ этой болѣзни. Вассерманнъ показалъ, что у взрослыхъ эта антидифтеритная способность крови еще распространѣннѣе, чѣмъ у дѣтей и что она усиливается съ возрастомъ. А между тѣмъ лица эти утверждали, что никогда не имѣли дифтерита. Чтобы объяснить этотъ парадоксальный фактъ, Вассерманнъ поставилъ вопросъ, не обязана-ли антидифтеритная способность крови людей обладающихъ ею—пseudодифтеритнымъ бактеріямъ? Несмотря на свое безсиліе вызвать болѣзнь, бактеріи эти, быть можетъ, могутъ имѣть нѣкоторое иммунизирующее вліяніе и вызывать производство антитоксина, активнаго противъ настоящаго дифтеритнаго токсина. Изслѣдованія Вассерманна въ этомъ направленіи не подтвердили его предположенія. Слѣдуетъ обратить вниманіе на то, что эти pseudодифтеритныя палочки очень разнообразны и что, быть можетъ, нѣкоторыя изъ нихъ все-же тѣмъ не менѣе способны выполнить предполагаемую Вассерманномъ функцію. Съ другой стороны, вполне установлено, что настоящая вирулентная дифтеритная палочка можетъ находиться въ горлѣ здоровыхъ людей, не вызывая у нихъ дифтерита, или-же можетъ вызвать очень легкую и кратковременную форму. Вспомнимъ, что у особъ, не имѣвшихъ тифа, но находящихся среди тифозныхъ, кровь можетъ быть очень агглютинативна (Фёрстеръ): что у другихъ, не имѣвшихъ холеры, кишечникъ которыхъ заключаетъ коховскіе вибрионы, кровь можетъ приобрести сильную специфическую предохранительную способность

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1895, т. XIX, стр. 408.

(Зобернigemъ). Вѣроятно, что то-же правило приложимо и къ дифтериту и что, слѣдовательно, здоровые люди, имѣющіе дифтеритныя палочки въ своемъ организмѣ, могутъ приобрести анти-токсическую способность крови.

Это новое свойство жидкостей можетъ даже перейти отъ матери къ зародышу и стать наследственнымъ. Абель (l. c.) изслѣдовалъ кровяную сыворотку четырехъ взрослыхъ женщинъ, взявъ ее изъ дѣтскаго мѣста послѣ родовъ. Всякій разъ она оказывалась явно антитоксической по отношенію къ дифтеритному токсину. Позднѣе, въ лабораторіи Кіари, въ Прагѣ, Фишль и Вуншеймъ ¹⁾ изслѣдовали, съ этой же точки зрѣнія, кровь новорожденныхъ. Они нашли, что въ большинствѣ случаевъ жидкость эта мѣшаетъ развитію смертельнаго заболѣванія морскихъ свинокъ, несмотря на прививку нѣсколько разъ смертельныхъ дозъ, очень ядовитыхъ дифтеритныхъ культуръ. Кровь новорожденныхъ также способна нейтрализовать дифтеритный токсинъ, т. е. предохранять животныхъ отъ отравленія этимъ ядомъ. Вышеприведенные авторы не сомнѣваются въ томъ, что эта анти-токсическая способность происходитъ непосредственно изъ крови матери, черезъ плацентарное кровообращеніе. Фактъ этотъ освѣщаетъ явленія невосприимчивости, приобретаемой наследственнымъ путемъ.

До послѣдняго времени мы имѣли только очень смутное понятіе о возможности передачи потомству иммунитета, вызваннаго вслѣдствіе выздоровленія отъ заразной болѣзни или же послѣ предохранительныхъ прививокъ.

Давно знали, что естественная невосприимчивость можетъ передаваться по наследству. Въ виду того, что нѣкоторыя семьи или расы отличаются исключительной невосприимчивостью къ извѣстнымъ заразнымъ болѣзнямъ, приходилось допустить, что этотъ врожденный иммунитетъ передается отъ поколѣнія къ поколѣнію.

Иное дѣло относительно приобретаемой невосприимчивости. Какъ извѣстно, свойства, приобретаемыя во время жизни, вообще, не передаются потомству; только въ исключительныхъ случаяхъ, у самыхъ низшихъ организмовъ, какъ бактеріи и ихъ родичи, наблюдается сохраненіе нѣкоторыхъ приобретаемыхъ признаковъ въ безконечномъ числѣ поколѣній. Такимъ образомъ ослабленіе бактерій или отсутствіе образованія споръ, разъ приобретаемое

¹⁾ Prager medic. Wochenschrift, 1896.

при спеціальныхъ условіяхъ, можетъ передаваться потомству, развивающемуся и живущему при нормальныхъ условіяхъ.

Когда послѣ открытія сибиреязвенныхъ вакцинъ Пастеромъ, Ру и Шанберланомъ стали прививать большія стада овецъ, то сдѣлалось легко опредѣлить, передается ли потомству невосприимчивость, приобретенная родителями. Нѣсколько наблюдателей, между которыми приведу Шовд¹⁾, Росиньоля и Ценковскаго, собрали нѣкоторыя данныя относительно этого вопроса. Изъ нихъ вытекало, что, въ иныхъ случаяхъ, ягнята, рожденные отъ предохраненныхъ овецъ, съ самаго рожденія обнаруживали безспорную невосприимчивость къ сибиреязвенной бактеридіи. Но фактъ этотъ былъ непостояненъ и недостаточно выраженъ для того, чтобы можно было рассчитывать на невосприимчивость молодыхъ животныхъ и не предохранять ихъ обѣими пастеровскими вакцинами. Эта необходимость отодвинула на задній планъ изслѣдованія о наследственной передачи приобретенной невосприимчивости.

Только позднѣе вопросъ этотъ былъ снова поднятъ съ чисто теоретической точки зрѣнія. Эрлихъ²⁾, которому наука обязана столькими въ высшей степени важными работами относительно невосприимчивости, вновь предпринялъ точныя и тщательныя изслѣдованія относительно наследственной передачи невосприимчивости, приобретенной вслѣдствіе предохранительныхъ прививокъ противъ ядовъ. Онъ изучилъ въ этомъ отношеніи невосприимчивость дѣтенышей животныхъ, иммунизированныхъ противъ ядовъ цвѣтковыхъ растений, какъ рицинъ, абринъ и робинъ; позднѣе, въ сотрудничествѣ съ Гюбенеромъ³⁾, онъ изслѣдовалъ наследственность потомства животныхъ, предохраненныхъ противъ тетаническаго токсона. Эрлихъ съ большою точностью установилъ, что аптитоксическая невосприимчивость, приобретенная отцомъ, никогда не передается потомству.

Этого факта уже достаточно, чтобы показать, что у молодыхъ животныхъ, происшедшихъ отъ матерей, которыя приобрѣли невосприимчивость, наблюдается не настоящій иммунитетъ, такъ какъ настоящая невосприимчивость передается половыми элементами, сперматозоидами и яйцомъ. Нѣкоторые изслѣдователи, какъ

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, т. II, стр. 69.

²⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1892, т. XII, стр. 183; Brieger u. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1892, стр. 393.

³⁾ Zeitschrift f. Hygiene, 1894, т. XVIII, стр. 57.

Тиццони ¹⁾ и его сотрудники г-жа Каттани и Чентанни, сочли невозможнымъ подтвердить правило, установленное Эрлихомъ. Они думали, что самецъ кролика, предохраненный противъ бѣшенства, способенъ передать свою невосприимчивость потомству. Шаррэнъ и Глей ²⁾ высказали то же мнѣніе насчетъ животныхъ мужского пола, привитыхъ противъ экспериментальной болѣзни синяго гноя. Но очень точные опыты Вернике ³⁾, Вальяра ⁴⁾ и Ремлингера ⁵⁾ относительно цѣлага ряда заразныхъ болѣзней и отравленій микробнаго происхожденія, какъ дифтеритъ, холерный перитонитъ, сибирская язва, экспериментальная тифозная септицемія и т. д., окончательно показали точность результатовъ Эрлиха. Хорошо предохраненные, даже гипервакцинированные самцы никогда не въ состояніи передать невосприимчивость своему потомству. Какъ и многія другія, эта приобретенная способность не наследственна въ строгомъ смыслѣ слова. Самки, наоборотъ, за немногими исключеніями, передаютъ дѣтенышамъ свою приобретенную невосприимчивость. Но передача эта никоимъ образомъ не касается яичка; слѣдовательно, здѣсь мы также не имѣемъ дѣла съ наследственной невосприимчивостью въ строгомъ смыслѣ слова. По Эрлиху, самка доставляетъ антитоксинъ своей кровяной жидкостью, который и переходитъ въ кровообращеніе зародыша.

Этотъ случай со всѣхъ точекъ зрѣнія относится къ такъ называемой пассивной невосприимчивости (или къ антитоксической невосприимчивости Беринга). Онъ обязанъ исключительно непосредственному введенію антитоксина, выработаннаго клѣтками материнскаго организма въ тѣло потомка. Живые элементы зародыша не играютъ при этомъ никакой роли, и вотъ почему антитоксины и невосприимчивость у новорожденнаго исчезаютъ очень быстро.—уже черезъ нѣсколько недель послѣ рожденія. Вернике во всѣхъ отношеніяхъ присоединяется къ мнѣніямъ Эрлиха. Онъ наблюдаетъ переходъ невосприимчивости самокъ своихъ морскихъ свинокъ къ новорожденнымъ дѣтенышамъ. Но эта наследствен-

¹⁾ Centralblatt für Bakteriologie. 1893, т. XIII, стр. 81. Deutsche medic. Wochenschrift. 1892, стр. 394.

²⁾ Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1893, т. CXVII, стр. 365; Revue générale des Sciences, 1896, стр. 1.

³⁾ Festschrift zur 100-jährigen Stiftungsfeier des med. chirur. Friedr. Wilhelms-Instituts, Berlin, 1895.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1896, стр. 65.

⁵⁾ Ibid. 1899, т. XIII, стр. 129.

Дзержговскій ¹⁾ въ недавно появившейся статьѣ о наследственной невосприимчивости отрицаетъ переходъ противовеществъ и токсиновъ черезъ плаценту. Онъ думаетъ, что зародышъ приобретаетъ свою невосприимчивость не посредствомъ крови матери, но въ гораздо болѣе ранній періодъ. По его мнѣнію, яичко, заключенное въ Граафовой фолликулѣ, попадаетъ въ жидкость, очень богатую антитоксиномъ, гдѣ оно и черпаетъ необходимое количество этого противовещества для снабженія новорожденного иммунитетомъ. Дзержговскій основывается на опытахъ, въ которыхъ антидифтеритный серумъ, привитый беременнымъ козамъ и собакамъ, не вызывалъ никакого антитоксического дѣйствія въ крови зародыша. Но въ этихъ опытахъ, очевидно, рѣчь идетъ о прививкѣ этимъ животнымъ серума лошади, т. е. чуждаго вида. А это обстоятельство должно глубоко измѣнять условія перехода антитоксина сквозь дѣтское мѣсто.

Дзержговскій сдѣлалъ единственный опытъ на кобылѣ, предохраненной дифтеритнымъ токсиномъ, и ея жеребенкѣ. Въ то время, какъ серумъ первой былъ явно антитоксичнымъ, серумъ жеребенка вовсе не обладалъ этимъ свойствомъ. Изъ этого онъ заключаетъ, что антитоксинъ матери не перешелъ въ кровь зародыша. Но кровь жеребенка была взята приблизительно только черезъ 10 мѣсяцевъ послѣ рожденія. А такъ какъ такъ называемая наследственная невосприимчивость длится очень недолго, то опытъ Дзержговскаго нисколько не говоритъ противъ перехода антитоксина сквозь дѣтское мѣсто.

Для того, чтобы доказать, что невосприимчивость противъ токсиновъ дѣйствительно можетъ приобретаться яйцомъ, Дзержговскій ²⁾ выполнилъ рядъ опытовъ съ яйцами куръ, предохраненныхъ противъ дифтеритнаго яда. По изслѣдованіямъ Клемперера, яичный желтокъ заключаетъ антитоксинъ; послѣдній переходитъ даже въ кровь вылупившихся цыплятъ. Эти факты, очень интересные сами по себѣ, нисколько не могутъ служить для отрицанія перехода антитоксиновъ сквозь дѣтское мѣсто у млекопитающихъ. Правда, что это еще не вполне доказано, но оно очень хорошо согласуется со всей суммой извѣстныхъ намъ фактовъ. Такъ, столь частое присутствіе дифтеритнаго антитоксина въ крови новорожденныхъ дѣтей, гораздо лучше объясняется переходомъ сквозь плаценту, чѣмъ иммунизацией яичка, окруженнаго

¹⁾ Архивъ біологическихъ наукъ. Петербургъ. 1901, т. VIII, стр. 211.

²⁾ Архивъ біологическихъ наукъ. 1901, т. VIII, стр. 421.

въ Граафовой фолликулѣ, антитоксичной жидкостью. Трудно допустить, чтобы эта невосприимчивость могла такъ хорошо сохраняться въ теченіе девяти мѣсяцевъ беременности.

Въ пользу своего объясненія явленія невосприимчивости, передаваемой матерью дѣтенышамъ, Эрлихъ приводитъ свое замѣчательное открытіе невосприимчивости, сообщаемой молокомъ матери. Предохраненная самка способна передавать своему потомству часть противовеществъ, выработанныхъ въ ея организмѣ, не только черезъ кровь, но въ нѣкоторыхъ случаяхъ черезъ молоко, которымъ она кормитъ дѣтенышей.

Какъ было сказано въ 12-й главѣ, переходъ антитоксиновъ въ молоко былъ найденъ Эрлихомъ и этотъ фактъ былъ подтвержденъ многочисленными изслѣдователями. Когда Эрлихъ замѣтилъ, что невосприимчивость дѣтенышей сохраняется дольше, чѣмъ та, которая развивается вслѣдствіе впрыскиванія антитоксического сыворотки, то онъ захотѣлъ узнать, не зависитъ ли это отъ передачи антитоксина съ молокомъ матери? Чтобы провѣрить это предположеніе, онъ бралъ, съ одной стороны, мышей, предохраненныхъ противъ нѣсколькихъ токсиновъ (рицина, абрина, столбняковаго токсина), а съ другой стороны—новыхъ мышей, во время ихъ родовъ. Онъ подмѣнялъ дѣтенышей такимъ образомъ, что вакцинированныя матери кормили дѣтенышей, рожденныхъ отъ новыхъ мышей, въ то время, какъ новыя мыши кормили дѣтенышей происшедшихъ отъ предохраненныхъ мышей. Результатъ этихъ остроумныхъ и изящныхъ опытовъ вполне подтвердилъ его предположеніе. Предохраненныя мыши передали свою невосприимчивость не только родившимся отъ нихъ дѣтенышамъ, но и тѣмъ, которыхъ онѣ только кормили своимъ молокомъ. Этотъ фактъ, установленный неоспоримымъ образомъ, доказалъ, что антитоксины могутъ быть резорбированы кишечнымъ каналомъ, что очень важно съ нѣсколькихъ точекъ зрѣнія. Однако позднѣйшія изслѣдованія показали, что только совсѣмъ молодыя мыши способны всасывать антитоксины черезъ стѣнки кишечника. Взрослыя мыши, которыхъ Эрлихъ кормилъ большимъ количествомъ антитоксичнаго молока, не приобретали иммунитета, и ихъ кровь не приобретала антитоксической способности. Позднѣе Вальяръ (l. c.) убѣдился въ томъ, что даже дѣтеныши другихъ животныхъ видовъ, какъ морскихъ свинокъ и кроликовъ, неспособны поглощать антитоксины молока кишечнымъ путемъ. Онъ повторилъ опытъ Эрлиха съ новорожденными морскими свинками и кроликами, которыхъ вскармливали матери, предохраненныя противъ тетануса. Маленькіе грызуны эти оказались лишенными

всякой невосприимчивости; они, слѣдовательно, не были въ состояніи поглотить антитоксинъ, находившійся въ молокѣ кормившихъ ихъ самокъ.

Ремлинггеръ (I. c.) сдѣлалъ аналогичные опыты на маленькихъ морскихъ свинкахъ и кроликахъ, вскормленныхъ самками, которыя были предохранены противъ тифознаго коккобацилла. Результаты, полученные имъ, были отрицательны, какъ и у Вальяра: молоко не передавало никакой невосприимчивости вскормленнымъ ими животнымъ. Къ тому же заключенію пришелъ Ремлинггеръ въ своихъ изслѣдованіяхъ относительно передачи агглютинативной способности жидкостей. Когда самки кроликовъ и морскихъ свинокъ предохранены во время беременности, то дѣтеныши ихъ приобретаютъ, вмѣстѣ съ невосприимчивостью къ тифозному коккобациллу, также нѣкоторую агглютинативную силу кровяного серума. Но, когда эти вакцинированныя самки кормили дѣтенышей, рожденныхъ отъ непрехохраненныхъ матерей, то агглютинативная способность молока кормившихъ самокъ никогда не переходила въ кровь вскормленныхъ дѣтенышей. Нѣсколько лѣтъ раньше Ремлинггера, Видалъ и Сикаръ¹⁾ установили тотъ же фактъ относительно маленькихъ кроликовъ и новорожденныхъ котятъ. Животныя эти не приобретаютъ способности агглютинировать тифознаго коккобацилла, когда они были вскормлены агглютинирующимъ молокомъ. Наоборотъ, согласно съ результатами Эрлиха, изслѣдователи эти нашли, что маленькія мыши, вскормленныя агглютинирующимъ молокомъ, приобретаютъ способность агглютинировать того же микроба своимъ кровянымъ серумомъ. Такъ какъ было очень важно установить, способенъ ли человѣкъ приобрести нѣкоторую невосприимчивость, поглощая противовещества вмѣстѣ съ молокомъ, то стали изучать этотъ вопросъ, главнымъ образомъ, съ точки зрѣнія агглютинативной способности. Хотя связь послѣдней съ невосприимчивостью очень проблематична, тѣмъ не менѣе было интересно узнать, вызоветъ ли поглощеніе агглютинативнаго молока появленіе этой способности въ кровяномъ серумѣ, вслѣдствіе аналогіи послѣдней съ антитоксичными и предохранительными свойствами. Многочисленныя изслѣдованія въ этомъ направленіи были сдѣланы по поводу тифа. Видалъ и Сикаръ (I. c.) въ теченіе трехъ недѣль заставляли ежедневно пить одну особу полъ-литра молока, происходящаго отъ предохраненной козы, кровь которой сильно агглютинировала тифозный коккоба-

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 1897, стр. 804.

циллъ. Кровь этой особы, наслѣдованная въ нѣсколько пріемовъ, никогда не обнаруживала никакой агглютинативной способности. Опытъ этотъ показываетъ, что у взрослога человѣка агглютининъ не переходитъ изъ кишечнаго канала въ кровообращеніе. Быть можетъ, иное было бы у дѣтей, питающихся однимъ молокомъ. Одно наблюдение Ландузи и Гриффона ¹⁾, казалось, подтверждаетъ это предположеніе. У женщины, заболѣвшей тифомъ черезъ три мѣсяца послѣ родовъ, кровяная сыворотка обнаруживала агглютинативную способность. Такъ какъ болѣзнь представляла легкую форму, то женщина все время могла продолжать кормленіе своего ребенка. Исслѣдованіе крови послѣдняго также дало положительный результатъ: его серумъ агглютинировалъ тифозные микробы. Но приведенные наблюдатели не измѣрили агглютинативной способности ни у ребенка, ни у матери. А между тѣмъ этотъ пробѣлъ вполне уничтожаетъ значенія ихъ наблюдения. Хорошо извѣстно, что человѣческая кровь довольно часто имѣетъ нормальную способность агглютинировать тифозныхъ коккобациллъ. Поэтому, имѣя это въ виду съ диагностической цѣлью, всегда слѣдуетъ измѣрять эту способность, чтобы увидѣть, сильнѣе ли она, чѣмъ въ нормальной крови.

Изъ наблюдения Ландузи и Гриффона тѣмъ труднѣ вывести положительное заключеніе, что въ нѣсколькихъ другихъ аналогичныхъ случаяхъ, былъ полученъ совершенно иной результатъ. Такъ Ашаръ и Бенсодъ ²⁾ убѣдились въ томъ, что въ одномъ случаѣ, когда кормилица имѣла тифъ, при чемъ серумъ ея былъ явно агглютинативнымъ, кровь ребенка была неспособна агглютинировать тифозныхъ бациллъ. Шумахеръ ³⁾, въ лабораторіи Фрэнкеля въ Галтѣ, очень тщательно изучилъ слѣдующій случай брюшнаго тифа. Одна женщина родила ребенка, серумъ котораго обнаруживалъ съ самаго рожденія нѣкоторую агглютинативную способность. Мать кормила ребенка съ самаго рожденія его. Молоко ея обнаруживало очень значительную агглютинативную способность, а между тѣмъ у ребенка агглютинативная способность крови не только не увеличилась, но значительно уменьшилась. Агглютининъ материнской крови, слѣдовательно, не перешелъ въ жидкость ребенка.

И такъ, человѣкъ, наряду съ морской свинкой, кроликомъ и кошкой, неспособенъ приобрѣсти невосприимчивость черезъ мо-

¹⁾ Comptes rendus de la Soc. de Biologie 1897, стр. 959.

²⁾ Semaine médicale, 1896, стр. 303.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1891, т. XXVIII, стр. 323.

локо матери. До сихъ поръ мышъ является единственнымъ примѣромъ противнаго. Было-бы очень важно научить точныя условія, управляющія этимъ явленіемъ для того, чтобы найти средство сообщать невосприимчивость кишечнымъ путемъ.

Въ наследственной, или скорѣе кажущейся таковой, невосприимчивости, слѣдуетъ еще имѣть въ виду тѣ случаи, когда новорожденный невосприимчивъ вслѣдствіе внутриматочной вакцинаціи. Мы уже приводили примѣръ кроликовъ и морскихъ свинокъ, рождающихся иммунными къ тифозному коккобацилле, впрыснутому Ремлингеромъ ихъ матерямъ. Невосприимчивость дѣтенышей была прочнѣе тогда, когда матери предохранялись въ періодъ беременности, чѣмъ когда это было сдѣлано до нея. Къ этой-же категоріи относятся и случаи, въ которыхъ женщины, привитыя оспой во время беременности, часто рождаютъ дѣтей, невосприимчивыхъ къ вакцинѣ.

Ветеринары приводятъ аналогичные факты относительно овечьей оспы.

Арлуэнъ, Корневенъ и Тома ¹⁾ сдѣлали сходныя наблюденія относительно симптоматическаго карбункула.

Эти результаты могутъ, до нѣкоторой степени, быть поставлены на-ряду другихъ, гдѣ ребенокъ, зараженный инфекціонной болѣзней, предохраняетъ отъ нея мать. Такіе случаи рѣдки. Какъ извѣстно, здоровая мать можетъ родить сифилитическаго ребенка. Въ этомъ случаѣ больной отецъ вводитъ вирусъ посредствомъ сѣмени; зараженный зародышъ получаетъ болѣзнь, которая продолжается у новорожденнаго. По Эрлиху и Гюбенеру (I. с. стр. 54), зародышъ, вмѣсто того, чтобы заразить мать, доставляетъ ей невосприимчивость. По правдѣ сказать, механизмъ этой невосприимчивости еще неизвѣстенъ, но во всякомъ случаѣ здѣсь дѣло идетъ о примѣрѣ естественно-приобрѣтенной невосприимчивости при совершенно исключительныхъ условіяхъ.

Въ области сифилиса найдена другая категорія явленій, гдѣ ребенокъ, рожденный отъ сифилитичной матери, остается здоровымъ и не заражается сифилисомъ ни черезъ ея молоко, ни черезъ ея поцѣлуй. Онъ несомнѣнно обладаетъ невосприимчивостью къ сифилису, приобретенной во чревѣ матери. Дѣйствительно, послѣдняя можетъ легко сообщить свою болѣзнь другимъ лицамъ такимъ путемъ, который безвреденъ для ея собственнаго ребенка. Примѣръ этотъ подходитъ подъ законъ Профетта.

¹⁾ Le charbon bactérien. Paris. 1883, стр. 184.

Здѣсь также механизмъ приобрѣтенной невосприимчивости совершенно неизвѣстенъ.

Приходится сознаться, что намъ еще очень плохо извѣстна невосприимчивость, приобрѣтенная естественнымъ путемъ. Въ этой категоріи случаевъ, гдѣ она развивается вслѣдствіе перенесенія заразной болѣзни, наблюдаемыя явленія очень приближаются къ наступающимъ послѣ предохраненія живыми вирусами, какъ ослабленными, такъ и неослабленными, или-же убитыми микробами, или ихъ продуктами. Эти предохранительныя прививки, доставляющія „изопатическій“ (по Берингу), или активный (по Эрлиху) иммунитетъ, вызываютъ мимолетное и легкое заболѣваніе. Онѣ часто вполне сходны съ болѣзнями, полученными естественнымъ путемъ и кончающимися выздоровленіемъ и приобрѣтеніемъ невосприимчивости.

Иммунизация зародыша также входитъ въ эту категорію явленій.

Наоборотъ, иммунитетъ, который считался наслѣдственнымъ и который зависитъ только отъ непосредственнаго перехода антивеществъ крови или молока матери къ зародышу и къ ребенку, входитъ въ категорію случаевъ, соединенныхъ Эрлихомъ подъ именемъ пассивнаго иммунитета.

Въ десятой главѣ мы уже указали на то, что терминъ „пассивнаго“ иммунитета приложимъ только въ исключительныхъ случаяхъ. Въ большинствѣ случаевъ необходимо, чтобы живыя части организма, въ который введены антивещества, т. е. анти-токсинны, фиксаторы или другія, способствовали, съ своей стороны, установленію невосприимчивости.

Правило это, вѣроятно, приложимо также и въ случаяхъ приобрѣтенной невосприимчивости новорожденныхъ, происходящихъ отъ иммунныхъ матерей.

Глава XV.

Прививки.

I. Оспопрививаніе. — II. Предохранительныя прививки противъ овечьей оспы. — III. Предохранительныя прививки противъ бѣшенства. — VI. Предохранительныя прививки противъ чумы рогатаго скота. — V. Предохранительныя прививки противъ сибирской язвы. — VI. Предохранительныя прививки противъ симптоматическаго карбункула. — VII. Предохранительныя прививки противъ свиной краснухи. — VIII. Предохранительныя прививки противъ повальнаго воспаленія легкихъ рогатаго скота. — IX. Предохранительныя прививки противъ тифа. — X. Предохранительныя прививки противъ человѣческой чумы. — XI. Предохранительныя прививки противъ тетануса. — XII. Предохранительныя прививки противъ дифтерита.

Въ предыдущихъ главахъ мы старались представить читателю общую картину явленій невоспримчивости къ болѣзнетворнымъ микробамъ и къ ихъ ядамъ. Теперь мы попытаемся резюмировать, что сдѣлано наукой для предохраненія посредствомъ прививокъ отъ заразныхъ болѣзней человѣка и главнѣйшихъ домашнихъ животныхъ. Какъ мы уже знаемъ, прививки эти дѣлаются или помощью вирусовъ, элементы которыхъ еще неизвѣстны, или помощью ядовитыхъ или ослабленныхъ микробовъ, выращенныхъ на питательныхъ средахъ, или, наконецъ, продуктами микробовъ, освобожденными отъ послѣднихъ. Помимо всего этого, можно еще вакцинировать серумами и другими предохранительными или антитоксическими жидкостями, нормальными сыворотками и цѣлымъ рядомъ жидкостей, водой включительно.

I. Оспопрививаніе. Вполнѣ естественно начать изложеніе наше съ оспопрививанія. Оно всего извѣстнѣе, такъ какъ уже болѣе ста лѣтъ, какъ практикуется во всѣхъ европейскихъ странахъ. Оспа, — эта столь заразительная и губительная болѣзнь, — очень сильно распространилась въ 18-мъ вѣкѣ. Большіе города, какъ

Лондонъ и Парижъ, сильно пострадали отъ нея. Такъ, на ея долю приходилась десятая часть общей смертности. По весьма точнымъ, для того времени, статистическимъ даннымъ, въ Лондонѣ отъ оспы умерло въ теченіе 2-й половины 18-го вѣка (1751—1800) болѣе ста тысячъ (102.112) человѣкъ. Въ первой половинѣ того же вѣка, болѣзнь эта сильно свирѣпствовала во Франціи. Такъ, по нѣкоторымъ свѣдѣніямъ (Гэзеръ) въ 1716 году въ Парижѣ умерло приблизительно 14.000 человѣкъ.

Оспопрививаніе или „вакцины“ были внесены въ Европу изъ тропическихъ странъ. Онѣ распространились, когда въ концѣ 18-го вѣка узнали, что „cow-рох“ — осповидная болѣзнь рогатаго скота — предохраняетъ отъ оспы людей, которые доятъ коровъ, больныхъ ею.

Это народное средство было извѣстно скотоводамъ въ Англіи, Франціи, Германіи и Голландіи, что указываетъ на его давность. Но основаніе экспериментальнаго и научнаго оспопрививанія было положено Женнеромъ, и только благодаря ему прививка содержимаго пустуль коровьей оспы стала общераспространенной.

Въ теченіе 19-го вѣка были собраны громадныя матеріалы по этому вопросу, такъ что, несмотря на неполноту знаній этиологіи человѣческой и коровьей оспы, мы имѣемъ очень точныя свѣдѣнія объ этихъ болѣзняхъ.

Шовд¹⁾ давно уже доказалъ, что вирусъ ихъ долженъ быть организованнымъ, такъ какъ въ вакцинѣ онъ не проходитъ сквозь фильтръ. Но, несмотря на усовершенствованіе микробиологическихъ методовъ, до сихъ поръ не удалось открыть организма, вызывающаго эти заболѣванія. Думали, что кокки, такъ часто встрѣчающіеся въ вакцинѣ, представляютъ настоящихъ микробовъ коровьей оспы. Таково было мнѣніе знаменитаго ботаника Кона²⁾. Но вскоре была доказана неточность этого предположенія. Кокки, особенно стафилококки, — вторичные микробы: они могутъ отсутствовать въ вакцинѣ, причемъ послѣдняя все-таки не становится менѣе действительной. Тогда стали искать микробъ вакцины между простейшими животными. Шейд³⁾ думалъ, что онъ открылъ такую вакцину. Гуарниери⁴⁾ описалъ даже стафи

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences 1860 t. LXV, pp. 286, 317, 338.

²⁾ Virchow's Archiv, 1871 t. IV, pp. 23.

³⁾ Monatshefte für praktische Dermatologie, 1871 t. I, pp. 100. Virchow's Archiv, Heft 10, pp. 18.

⁴⁾ Archiv für die wissenschaftliche Heilkunde 1882 t. XVI, pp. 40.

развитія этого паразита. Но Салмонъ ¹⁾, работавшій въ Пастеровскомъ институтѣ, показалъ, что дѣло сводится къ скопленію лейкоцитовъ, проникшихъ внутрь эпителиальныхъ клѣтокъ и значительно дегенерированныхъ въ нихъ. Функъ ²⁾ думалъ, что подтвердилъ открытіе споровиковъ вакцины; но его ошибка была обнаружена Подвысоцкимъ и Маньковскимъ ³⁾. И такъ, до сихъ поръ не найдены микробы ни оспы, ни вакцины, и прививки дѣлаются по прежнему изъ пустуль коровьей оспы.

До сихъ поръ не рѣшенъ окончательно даже вопросъ о связи между обоими вирусами и болѣзнями, произведенными ими. Нѣкоторые авторы допускаютъ, что коровья оспа есть не что иное, какъ видоизмѣненная и ослабленная человѣческая. По другимъ, это — двѣ очень различныя высыпи, изъ которыхъ одна — коровья оспа — даетъ иммунитетъ какъ противъ самой себя, такъ и противъ человѣческой оспы.

Въ теченіе долгаго времени для оспоприванія употребляли содержимое вакцинальныхъ пустуль, развившихся у человѣка отъ первоначальной прививки коровьей оспы. Но способъ этотъ былъ оставленъ послѣ нѣсколькихъ случаевъ зараженія сифилисомъ и нѣкоторыхъ другихъ неудачъ. Уже нѣсколько лѣтъ въ Европѣ и въ другихъ странахъ распространился другой способъ прививокъ „животной лимфой“, т. е. содержимымъ пустуль, развившихся на кожѣ молодыхъ коровъ. Этотъ способъ оспоприванія былъ выработанъ сначала въ Брюсселѣ въ 1868 г. подъ руководствомъ Варломона въ институтѣ, основанномъ бельгійскимъ правительствомъ для приготовления вакцинъ. Первоначальный вирусъ происходилъ отъ несомнѣнной коровьей оспы и затѣмъ поддерживался непрерывнымъ рядомъ переходовъ отъ телятъ къ телятамъ.

Вирусъ вводится въ сбритую кожу въ области между пахами, выменемъ и пупкомъ. Прививки дѣлаются поверхностно въ эпидермисъ надрѣзами, длиною въ сантиметръ. На мѣстѣ прививки развиваются характерныя пустулы, изъ которыхъ содержимое берется, лѣтомъ, черезъ пять дней, а зимою, черезъ шесть. Лимфу выжимаютъ и выскребаютъ изъ пустуль и смѣшиваютъ съ водой и глицериномъ. Такимъ образомъ приготовленная вакцина переносится въ запаянныя съ обоихъ концовъ стеклянныя трубочки.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1897, т. XI, стр. 289.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1901, стр. 130; British med. Journ. 1901. 23 Fev.

³⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1901, стр. 261.

Этотъ способъ, съ незначительными видоизмѣненіями, распространившійся во многихъ другихъ странахъ, примѣняется въ частныхъ и государственныхъ заведеніяхъ (какъ, напр., въ Германіи).

Чтобы очистить вакцину, ей даютъ осадиться или центрифугируютъ ее. Эти мѣры принимаютъ, чтобы устранить изъ „лимфы“ находящихся въ ней постороннихъ микробовъ. Но цѣль эта достигается невольнѣ, и къ тому же вакцина ослабѣваетъ. Съ другой стороны, принимаютъ мѣры чистотности при прививкахъ и уходъ за телятами. Такимъ образомъ, имъ обмываютъ кожу на мѣстѣ прививки алкоголемъ или другими дезинфекціонными веществами и перевязываютъ развивающіяся пустулы. Такъ же тщательно обмываютъ кожу прививаемыхъ. При этомъ употребляютъ скорѣе асептическія мѣры, чѣмъ антисептическія, изъ боязни разрушить вакцинальный вирусъ. Прививки производятъ инструментами, стерилизованными передъ употребленіемъ; инструменты эти, — или ланцетъ, „перо“, стилетъ, или платиновый бистурій Линденборна и т. д.

Когда качество вакцины и выполненіе оспопрививанія хороши, то предохранительное дѣйствіе несомнѣнно. Это вполнѣ доказываютъ данныя, собранныя за много лѣтъ и во многихъ странахъ. Конечно, нѣкоторыя статистики не позволяютъ вывести точнаго заключенія, будь это вслѣдствіе недостаточнаго количества цифръ или сложности случаевъ. Таковы, на примѣръ, прививки въ Швейцаріи. Въ нѣкоторыхъ кантонахъ онѣ обязательны (какъ Цугъ и Ури), а въ другихъ съ нѣкоторыхъ поръ не обязательны для дѣтей (Бернъ, Цюрихъ, Люцернъ и т. д.). Въ первыхъ кантонахъ въ теченіе нѣсколькихъ лѣтъ случайно было больше оспы, чѣмъ во вторыхъ. Противники оспопрививанія видѣли въ этомъ доказательство противъ него; но болѣе глубокое изученіе фактовъ доказываетъ невѣрность такого заключенія. Такъ, даже въ кантонахъ, гдѣ оспопрививаніе обязательно, оно не строго примѣняется, и число привитыхъ часто не превышаетъ числа ихъ въ кантонахъ, гдѣ оспопрививаніе необязательно.

Для составленія понятія о пользѣ оспопрививанія надо располагать гораздо болѣе крупными цифрами, чѣмъ тѣ, которыя имѣются относительно Швейцаріи. Германія главнымъ образомъ снабжаетъ насъ ими. Тамъ введено обязательное оспопрививаніе болѣе четверти вѣка тому назадъ (съ 1874 г.), и статистическія данныя собраны за это время съ большою тщательностью.

Помимо легкаго усиленія въ періодъ между 1879 — 1885 годами, оспа прогрессивно уменьшается съ введеніемъ новаго за-

кона и становится такой рѣдкой, что въ 1897 году во всей имперіи даетъ всего пять смертныхъ случаевъ. Въ теченіе 13 лѣтъ (1886 — 1898 гг.) наблюдается всего 5 смертныхъ случаевъ среди повторнаго привитого населенія, составляющаго $\frac{2}{3}$ всей Германіи. Большинство этихъ случаевъ оспы выпадаетъ на долю морскихъ портовъ или на мѣстности, сосѣднія съ русской границей.

Особенно благоприятны результаты въ нѣмецкой арміи, гдѣ обязательное оспопрививаніе было введено значительно раньше 1874 года. Въ теченіе 25 лѣтъ въ прусской арміи было всего 2 смертныхъ случая отъ оспы. Сводя статистическія данныя относительно оспопрививанія, Кюблеръ ¹⁾, у котораго мы и черпаемъ ихъ, говоритъ слѣдующее: „Въ исторіи оспы надо отмѣтить тотъ фактъ, что эта болѣзнь, возбуждающая такой страхъ, стала не только рѣдкой въ Германіи, но почти вполнѣ исчезла вслѣдствіе общаго оспопрививанія“ (стр. 365).

Примѣръ Германіи поощрилъ нѣсколько другихъ странъ, и мы видимъ, что Румынія, Венгрія и Италія, одна вслѣдъ за другой, вводятъ у себя обязательное оспопрививаніе. Послѣднее не замедлило обнаружить свои полезные результаты. Особенно въ Италіи смертность отъ оспы значительно уменьшилась за эти послѣдніе годы.

Въ Англій, гдѣ давно уже было введено обязательное оспопрививаніе, три года тому назадъ его уничтожили. Такъ какъ оппозиція населенія становилась все болѣе и болѣе очевидной, то законъ этотъ, хотя и продолжалъ формально существовать, но по существу выполнялся очень не строго. Число непривитыхъ дѣтей такъ увеличилось, что въ Лондонѣ оно достигло въ 1897 — 1898 годахъ — 22,9%, въ нѣкоторыхъ же провинціяхъ оно колебалось между 78,4 — 86,4%. При этихъ условіяхъ уничтоженіе закона обязательнаго оспопрививанія было простымъ подтвержденіемъ уже совершившагося факта. По полученнымъ мною свѣдѣніямъ изъ Женнеровскаго института въ Лондонѣ (въ немъ контролируются и раздаются вакцины) видно, что съ уничтоженіемъ обязательнаго оспопрививанія, спросъ на него сталъ учащаться въ Англій, и число выдаваемыхъ вакцинъ очень значительно увеличилось. Однако, количество это должно быть все-таки недостаточно, потому, что оспа вновь появилась въ Лондонѣ въ довольно серьезной формѣ ²⁾.

¹⁾ Die Geschichte der Pocken und der Impfung. Coler's Bibliothek, 1901.

²⁾ The Lancet. 1901, 21 Sept. т. CLXI. № 4073, стр. 796.

Во Франціи готовится законъ обязательнаго оспопрививанія для дѣтей, чего не существовало до сихъ поръ. И оспа отъ времени до времени дѣлаетъ большія опустошенія, какъ, напр., въ этомъ году въ Парижѣ. Въ теченіе послѣднихъ лѣтъ смертность отъ нея во Франціи была отъ 90 до 100 разъ выше, чѣмъ въ Германіи. Она чаще среди женщинъ, чѣмъ среди мужчинъ, что также служитъ доводомъ въ пользу оспопрививанія: послѣднее, не будучи обязательнымъ для всего французскаго населенія, обязательно, однако, для военныхъ и для дѣтей, поступающихъ въ школы. Вотъ отчего оспа болѣе рѣдка между мужскимъ населеніемъ. Статистическія данныя оспы во французскомъ войскѣ всего нагляднѣе показываютъ это. Такъ, несмотря на меньшую численность арміи того времени (451.941—457.677), смертность отъ оспы была въ ней значительнѣе, когда оспопрививаніе еще не было обязательнымъ (1885—1887 гг.), чѣмъ когда оно стало строго примѣняться къ громадному большинству военныхъ (524.733—564.643) (1884—1896 гг.).

Итакъ, изъ многочисленныхъ данныхъ вообще вытекаетъ, что польза повторнаго оспопрививанія (черезъ 5—7 лѣтъ) несомнѣнна. Что же касается неудобствъ, связанныхъ съ нею, то они очень рѣдки и представляются всего чаще тогда, когда употребляемая вакцина не чисты или мѣсто прививки загрязнено.

По нѣмецкой статистикѣ за 12 лѣтъ (1885—1897 гг.) на 32.000.000 привитыхъ было 113 смертныхъ случаевъ отъ зараженія прививочныхъ ранокъ. Изъ нихъ въ 46 случаяхъ можно было прослѣдить, что зараженіе это исходило отъ окружающихъ привитого. Остальные 67 смертныхъ случаевъ надо отнести на счетъ самихъ вакцинъ. Случаи эти несомнѣнно слишкомъ многочисленны и ихъ можно легко избѣгнуть примѣненіемъ болѣе строгой асепсиса.

Въ заключеніе можно сказать, что прививки коровьей оспы представляютъ очень цѣнный способъ для предохраненія отъ одной изъ самыхъ опасныхъ заразныхъ болѣзней. Но очевидно, что въ примѣненіи ихъ можно достигнуть еще значительнаго усовершенствованія. Оспопрививаніе сдѣлаетъ, на примѣръ, большой шагъ впередъ, если, какъ надо надѣяться, наука откроетъ микробовъ оспы и вакцины и ихъ можно будетъ культивировать на чистыхъ средахъ. Чѣмъ проще его примѣненіе, тѣмъ менѣе будетъ опасность несчастныхъ случаевъ, составляющихъ даже и теперь рѣдкое исключеніе.

II. Прививки противъ овечьей оспы. Такъ какъ овечья оспа очень походитъ на человѣческую и имѣетъ большое эконо-

мическое значеніе, то для борьбы съ нею пробовали примѣнить методы, выработанные противъ человѣческой оспы. Съ 18-го вѣка въ большихъ размѣрахъ примѣняютъ искусственное предохраненіе овецъ прививкой вируса овечьей оспы, точно такъ, какъ дѣлали прививки оспы человѣку до открытія коровьей оспы. Для этого надо располагать значительнымъ количествомъ вируса. Его получаютъ прививая овечью оспу въ кожу животнаго. Прививка эта дѣлается—или помощью ланцета, или по способу Сулье ¹⁾—Правацовскимъ шприцемъ. Развивающіяся пустулы большею частью велики и доставляютъ большое количество вирулентной лимфы для иммунизаци. Собранная асептично, лимфа долго сохраняетъ свою ядовитость, если ее держать въ закрытыхъ сосудахъ въ темнотѣ и на холоду.

Обратно тому, что мы видѣли относительно вакцины, прибавленіе глицерина довольно быстро уничтожаетъ вирулентность овечьей оспы. Для употребленія ее разводятъ въ пропорціи 1 объема на 10 объемовъ 2% борной воды. Такимъ образомъ, полученную жидкость прививаютъ въ кончикъ хвоста или уха животнаго. Большею частью на мѣстѣ прививки образуется всего одна пустула. Прививки овечьей оспы очень рѣдко вызываютъ общую сыпь, всегда опасную и иногда смертельную.

Во Франціи законъ обязываетъ прививку овецъ тамъ, гдѣ появилась болѣзнь, но запрещаетъ ее среди здоровыхъ стадъ. Причина этого понятна; въ зараженныхъ стадахъ всѣ, или почти всѣ, овцы должны рано или поздно заболѣть, и болѣзнь ихъ продолжительна. Прививка уменьшаетъ одновременно и опасность, и продолжительность ея. Смертность же, вызываемая прививками, хотя бываетъ довольно значительна, вслѣдствіе чувствительности французскихъ овецъ, тѣмъ не менѣе всегда гораздо ниже той, которая происходитъ отъ естественнаго зараженія.

Наоборотъ, прививка здороваго стада, помимо значительныхъ потерь, которая она можетъ вызвать, представляетъ опасность создать очагъ заразы, грозящей стадамъ цѣлой области. Но есть страны, въ которыхъ общія предохранительныя прививки овечьей оспы не представляютъ этихъ неудобствъ. Это тѣ мѣстности, гдѣ она эндемична и гдѣ овцы очень выносливы къ ея яду. Такой страной является Алжиръ. Овечья оспа господствуетъ тамъ непрерывно, не производя большихъ опустошеній. Но выносливыя къ этой болѣзни алжирскія овцы, введенныя въ стада французскихъ

¹⁾ Médecine moderne, 1896. стр. 441.

овецъ, заражаютъ ихъ очень серьезно, и иногда половина стада гибнетъ отъ этой заразы. Это объясняетъ и оправдываетъ недавно принятую мѣру министра земледѣлія относительно запрещенія ввоза во Францію алжирскихъ овецъ, не привитыхъ, по крайней мѣрѣ, за мѣсяць назадъ.

Во многихъ другихъ странахъ прививки овечьей оспы также узаконены, т. е. дозволены тамъ, гдѣ могутъ быть полезны и запрещены въ обратномъ случаѣ.

Въ нѣкоторыхъ странахъ, какъ въ Германіи, въ Голландіи и Даніи, только правительство имѣетъ право требовать прививки или дозволить ихъ въ извѣстныхъ случаяхъ ¹⁾.

III. Прививки противъ бѣшенства. Прививки противъ бѣшенства сходятся въ томъ съ оспопрививаніемъ и прививками овечьей оспы, что онѣ также производятся вирусомъ, микробъ котораго еще неизвѣстенъ. Отличаются же онѣ тѣмъ, что практикуются онѣ во время инкубаціоннаго періода. Если привить человѣка или овцу во время оспенной инкубаціи, то прививки эти не въ состояніи остановить заболѣваніе и послѣднее слѣдуетъ своему нормальному ходу. Наоборотъ, прививки, за рѣдкими исключеніями, мѣшаютъ развитію бѣшенства у животнаго или человѣка, уже укушенныхъ бѣшенымъ животнымъ или другимъ путемъ зараженныхъ бѣшенствомъ. Это происходитъ благодаря продолжительности инкубаціоннаго періода, и прививки бѣшенства носятъ особый, промежуточный характеръ между предварительными и лечебными средствами.

Наука и человѣчество обязаны Пастеру ихъ открытіемъ. Съ помощью своихъ сотрудниковъ, особенно Ру, онъ сначала установилъ рядъ очень важныхъ фактовъ относительно вируса и искусственно вызваннаго бѣшенства. Затѣмъ онъ выработалъ практическій способъ, мѣшающій развитію болѣзни этой у собакъ, привитыхъ ядомъ бѣшенства, и у людей, укушенныхъ бѣшеными животными. Съ 1885 года онъ вполне разрѣшилъ эту задачу.

Пастеровскія вакцины противъ бѣшенства приготавливаются съ помощью спинного мозга кроликовъ, умершихъ отъ „экспериментальнаго“ бѣшенства, вызваннаго прививкой такъ называемаго „постояннаго вируса (virus fixe)“. Этотъ вирусъ, добытый лабораторнымъ путемъ, отличается тѣмъ, что вызываетъ первые признаки бѣшенства у кролика черезъ 6 — 7 дней послѣ прививки

¹⁾ Nocard et Leclainche. Les maladies microbiennes des animaux. 2-e. éd Paris 1898, стр. 464, 469.

его подъ оболочку мозга. Вскорѣ болѣзнь принимаетъ типичную паралитическую форму и продолжается нѣсколько дней. Въ то время, какъ продолжительность періода инкубаціи претерпѣваетъ только очень незначительныя колебанія, смерть наступаетъ черезъ промежутки, гораздо болѣе неопредѣленные, особенно смотря по времени года. Иногда кролики умираютъ на 8-й день послѣ прививки вируса, иногда смерть запаздываетъ на одинъ, два дня, рѣдко на больше.

Надо ждать естественной смерти бѣшеннаго кролика, чтобы взять его спинной мозгъ: вирусъ бѣшенства только въ послѣднія минуты жизни въ изобиліи и правильно распредѣляется въ вещество этого органа. Спинной мозгъ, вынутый изъ позвоночника, вѣшаютъ въ стеклянные сосуды съ ѣдкимъ калиемъ на днѣ. Такимъ способомъ готовятъ цѣлый рядъ спинныхъ мозговъ. Ихъ сохраняютъ въ темной комнатѣ нагрѣтой до 23° приблизительно. Подъ вліяніемъ постепеннаго высушиванія, ядовитость этихъ мозговъ уменьшается. Черезъ нѣсколько дней такого высушиванія, эти мозги, впрыснутые посредствомъ трепанаціи подъ мозговую оболочку кролика, вызываютъ у него бѣшенство уже не черезъ 6—7 дней, но черезъ все болѣе и болѣе длинныя періоды инкубаціи. Въ концѣ концовъ, оно даже вовсе больше не производитъ бѣшенства.

Основное начало Пастеровскаго метода заключается въ томъ, что высушенные спинные мозги, привитые въ видѣ эмульсіи подъ кожу животныхъ, доставляютъ имъ иммунитетъ противъ самаго сильнаго вируса бѣшенства, впрыснутаго подъ твердую мозговую оболочку.

Опыты, повторенныя много разъ на кроликахъ и собакахъ, позволили, наконецъ, въ 1885 году испробовать первыя прививки на людяхъ, укушенныхъ бѣшеными животными, особенно — собаками. Получились очень поощрительные результаты и это привело къ основанію Парижскаго Пастеровскаго института, отчасти посвященнаго прививкамъ бѣшенства. Черезъ нѣкоторое время во многихъ другихъ европейскихъ городахъ, а затѣмъ въ Сѣверной и Южной Америкѣ, въ Индокитаѣ и въ Африкѣ, были созданы институты для прививокъ противъ бѣшенства. Въ настоящее время во Франціи уже существуетъ 6 такихъ институтовъ (въ Парижѣ, Лиллѣ, Марселѣ, Монпелье, Лионѣ и Бордо), въ Россіи — 9, въ Италіи — 6 и т. д. Послѣдній такой институтъ былъ основанъ въ Берлинѣ, гдѣ онъ составляетъ часть института заразныхъ болѣзней, подъ управленіемъ Коха. Основаніе этого института имѣетъ

очень большое значеніе съ нѣкоторыхъ точекъ зрѣнія. Во-первыхъ, оно указываетъ на окончательное признаніе такъ долго оспариваемаго Пастеровскаго метода. Затѣмъ оно доказываетъ, что даже въ странѣ, гдѣ санитарныя полицейскія мѣры такъ хорошо организованы, прививки противъ бѣшенства тѣмъ не менѣе оказываются очень полезными.

Такъ какъ въ Парижскомъ Пастеровскомъ институтѣ впервые были выработаны методы прививокъ противъ бѣшенства, и такъ-какъ опытность его всего продолжительнѣе, то онъ служитъ образцомъ почти для всѣхъ другихъ институтовъ. Въ нѣкоторыхъ изъ нихъ употребляютъ нѣсколько видоизмѣненные способы прививокъ, но они всѣ исходятъ изъ того же основного начала.

По собственно Пастеровскому способу прививки начинаются съ мозговъ, высушенныхъ въ теченіе 14 дней и потерявшихъ свою вирулентность. Берутъ 5 миллиметровъ спинного мозга и растираютъ въ очень слабомъ телячьемъ бульонѣ. Три куб. сант., такимъ образомъ приготовленной эмульсии впрыскиваются подъ кожу боковой части живота. Въ тотъ же день впрыскиваютъ въ другой бокъ эмульсію мозга, сохшаго въ теченіе 13 дней. Каждый послѣдующій день прививаютъ постепенно болѣе и болѣе свѣжіе мозги и, наконецъ, впрыскиваютъ уже вирулентные, сохранившіеся всего 3 дня при 23°. Обыкновенный, средній періодъ прививокъ длится 15 дней. Въ теченіе первыхъ пяти дней ежедневно дѣлаютъ по двѣ прививки. Послѣдніе 10 дней, когда употребляютъ уже менѣе высушенные мозги и, слѣдовательно, все болѣе и болѣе вирулентные, дѣлаютъ по одной только прививкѣ въ день.

Прививки производятся спринцовкой Правацовскаго типа при условіяхъ строжайшей чистоты.

Если укусы многочисленны и были сдѣланы на оголенныхъ частяхъ тѣла, то прививки дѣлается 18 дней, причемъ четырех- и трехдневные мозги впрыскиваются большее число разъ.

Въ особенно серьезныхъ случаяхъ, когда укусы были сдѣланы въ голову, лѣченіе длится три недѣли. Оно ведется быстрѣе, при чемъ въ теченіе двухъ первыхъ дней дѣлаютъ 4 прививки, вмѣсто двухъ, и кончаютъ большимъ числомъ вирулентныхъ прививокъ, чѣмъ въ двухъ первыхъ случаяхъ.

Дѣйствіе прививокъ противъ бѣшенства, вообще, очень благоприятное. Въ теченіе первыхъ лѣтъ примѣненія ихъ всячески оспаривали это съ различныхъ точекъ зрѣнія, стараясь отыскать разныя возраженія. Съ цѣлью получить строго точныя статистическія данныя, въ Пастеровскомъ институтѣ отдѣляютъ случаи

укушеній, когда бѣшенство собаки было доказано экспериментальнымъ путемъ (т. е. прививкой эмульсии изъ ея продолговатаго мозга подъ мозговую оболочку или въ переднюю камеру глаза кролика или свинки).

Съ другой стороны, имѣется особая статистика для укушеній животными, бѣшенство которыхъ засвидѣтельствовано ветеринарами. Наконецъ, отдѣляютъ случаи укушеній животными, бѣшенство которыхъ только подозрѣвается. Благодаря этой системѣ, въ парижскомъ Пастеровскомъ институтѣ можно было установить, что среди привитыхъ смертность отъ бѣшенства вслѣдствіе укушеній несомнѣнно бѣшенныхъ животныхъ—въ высшей степени слаба.

Не будучи въ состояніи привести возраженій противъ этого результата, доказаннаго со всей строгостью лабораторнаго опыта, противники Пастеровскаго метода утверждали, что и безъ прививокъ — смертность между укушенными весьма невысока. Временная неудача въ примѣненіи новаго метода прививокъ не замедлила доказать ложность этого утвержденія. Въ Одесскомъ бактериологическомъ институтѣ, основанномъ въ 1886 году, т. е. почти тотчасъ послѣ Парижскаго, первыя прививки противъ бѣшенства дали 5,88% смертности, т. е. смертность несомнѣнно большую, чѣмъ въ Парижскомъ институтѣ. При разборѣ причинъ этой неудачи, оказалось, что она зависитъ отъ того, что русскіе кролики гораздо меньше французскихъ и, слѣдовательно, доставляютъ гораздо меньшее количество прививочнаго вещества. Въ виду этого были введены болѣе усиленныя прививки, и смертность сразу упала до 0,8%. Фактъ этотъ, рядомъ со многими другими, наконецъ убѣдилъ самыхъ большихъ скептиковъ и вынудилъ общее признаніе Пастеровскаго метода.

Съ тѣхъ поръ число наблюденій и опытность въ примѣненіи метода прививокъ сильно увеличились. Усовершенствованіе разныхъ подробностей способа прививанія привело къ постепенному уменьшенію смертности. Съ 0,94% въ 1886 году, она понизилась въ 1897 году до 0,39% и въ 1900 году до 0,28% (считая съ 16-го дня послѣ окончанія прививокъ). Въ теченіе 15 лѣтъ (1885—1900) въ Парижѣ было привито 24.665 человекъ изъ которыхъ 107 умерли отъ бѣшенства, что составляетъ въ среднемъ 0,43%¹⁾. Но, такъ какъ наибольшая смертность выпадаетъ

¹⁾ Rapport de M. Viala. Annales de l'Institut Pasteur 1901, т. XV, стр. 445. Въ книгѣ Marie „Бѣшенство“. (Collection des aides-mémoires, Paris 1900) можно найти много подробныхъ данныхъ относительно прививокъ противъ бѣшенства.

на первые годы примѣненія прививокъ, то за послѣдніе годы (1896 — 1900) средній процентъ колеблется между 0,39 ‰ и 0,20 ‰.

Результаты, полученные въ другихъ институтахъ, соотвѣтствуютъ вышеприведеннымъ. Такъ, по послѣдней статистикѣ Петербургскаго института ¹⁾, смертность закончившихъ прививки противъ бѣшенства въ 1899 была около 0,5 ‰. Въ Берлинѣ ²⁾ за тотъ же періодъ времени было привито 384 человекъ, изъ которыхъ двое умерло во время прививокъ, а третій — на 14-й день послѣ ихъ окончанія. По принятымъ правиламъ, только послѣдній случай берется въ расчетъ, такъ что смертность сводится къ 0,26 ‰.

Въ послѣднее время усилили прививки, такъ что лѣченіе заканчивается впрыскиваніемъ двух- и даже однодневныхъ мозговъ. Но результатъ этого измѣненія еще съ точностью не извѣстенъ.

По свѣдѣніямъ Берлинскаго института, бѣшенство въ Германіи вовсе не такъ рѣдко, какъ это вообще предполагается. За 1899 годъ было доказано опытомъ относительно 206 собакъ изъ различныхъ мѣстностей. Собачье бѣшенство всего чаще наблюдается въ Силезіи, въ западной Пруссіи и въ Познани.

Помимо человекъ, прививки противъ бѣшенства примѣняются къ травояднымъ. При этомъ впрыскиваютъ вирусъ бѣшенства въ вены по методу Нокара и Ру ³⁾ и Гальтье ⁴⁾.

IV. Прививки противъ чумы рогатаго скота. Уже давно старались найти средство предохраненія быковъ и другихъ жвачныхъ, чувствительныхъ къ чумѣ рогатаго скота. Эта ужасная болѣзнь дѣлаетъ большія опустошенія въ мѣстахъ, гдѣ она эндемична и еще большія тамъ, гдѣ она появляется въ видѣ эпидеміи. Хорошіе результаты, полученные отъ прививокъ противъ овечьей оспы, подали мысль прививать чуму рогатаго скота, впрыскивая вирусъ этой болѣзни. Но всѣ попытки, предпріятыя въ этомъ направленіи, не дали хорошихъ результатовъ. Прививки вызывали не менѣе серьезную чуму рогатаго скота и съ такой же значительной смертностью, какъ и при естественныхъ условіяхъ. Только за послѣдніе годы были выработаны методы, дѣйствительно позволяющіе съ пользою бороться противъ этой болѣзни.

Кохъ ⁵⁾ отправился въ Капскую землю съ цѣлью найти сред-

¹⁾ По Краюшкину. Архивъ біологическихъ наукъ. 1901, т. VIII, стр. 349.

²⁾ По Marx'у Klinisches Jahrbuch 1900, т. VII, стр. 1.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1888, стр. 341.

⁴⁾ Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1881, т. XCIII, стр. 234.

⁵⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1897, стр. 225, 241.

ство противъ чумы рогатаго скота, незадолго появившейся тамъ и причинявшей страшные убытки. Несмотря на свою прекрасную технику и умѣлость, ему, подобно другимъ изслѣдователямъ, не удалось отыскать микроба этой болѣзни, который и понынѣ остался неизвѣстнымъ.

Тѣмъ не менѣе надо было найти средство для борьбы. Изучая свойства желчи животныхъ, умершихъ отъ чумы рогатаго скота, Кохъ нашелъ, что впрыскиваніе ея новымъ животнымъ доставляло имъ довольно прочную невоспримчивость. Фактъ этотъ могъ уже служить основаніемъ для выработки практическаго метода для обширной борьбы съ чумой рогатаго скота. Способъ этотъ сначала былъ принятъ съ большимъ увлеченіемъ. Но продолжительные опыты не замедлили показать неудобства его во многихъ случаяхъ. Колле и Тёрнеръ ¹⁾, продолжавшіе изслѣдованія Коха въ Капской землѣ, рекомендуютъ примѣненіе его метода только въ началѣ эпидеміи, для созданія вокругъ первоначальнаго очага невоспримчивости, мѣшающей распространенію болѣзни. Но въ тоже время они признали, что способъ этотъ не можетъ быть всегда употребляемъ, такъ какъ онъ доставляетъ иммунитетъ черезъ 8 дней, въ теченіе которыхъ животныя могутъ заразиться. Къ тому же, для добыванія желчи, необходимой для прививокъ, онъ требуетъ уничтоженія большого количества животныхъ. Наконецъ, онъ доставляетъ только кратковременную невоспримчивость (4—6 мѣсяцевъ).

Необходимо было, слѣдовательно, найти другое, болѣе обще примѣнимое средство. Самъ Кохъ въ виду этого сталъ изучать кровяную сыворотку животныхъ, самостоятельно излѣченныхъ отъ чумы рогатаго скота. Подобно другимъ наблюдателямъ, онъ убѣдился въ томъ, что серумъ, впрыснутый новымъ животнымъ, способенъ вызвать у послѣднихъ невоспримчивость. Въ 1897 году Борлэ и Данишъ, изучившіе чуму рогатаго скота въ Трансваалѣ, сдѣлали много опытовъ въ этомъ направленіи и выработали способъ, давшій удовлетворительные практическіе результаты. Но главнымъ образомъ Колле и Тёрнеру обязаны мы изученіемъ простаго и легко примѣнимаго метода, ставшаго вскорѣ общеупотребительнымъ. Этотъ способъ извѣстенъ подъ названіемъ „одновременныхъ прививокъ“. Онъ состоитъ въ одновременной прививкѣ предохранительнаго серума съ вирулентной кровью. Для приготовленія перваго, названные авторы употре-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXIX, стр. 309.

бляютъ животныхъ самостоятельно выздоровѣвшихъ отъ чумы рогатаго скота, или иммунизированныхъ желчью или другимъ способомъ. Нашли, что предохранительная способность серума выздоровѣвшихъ животныхъ очень слаба и что онъ можетъ иммунизировать новыхъ животныхъ только будучи привитымъ въ очень большихъ дозахъ. Колле и Тёрнеръ показали, что впрыскиваніемъ очень большого количества вирулентной крови смертельно зараженныхъ чумою животныхъ, другимъ, которая самопроизвольно выздоровѣли отъ нея, можно значительно усилить предохранительную способность серума послѣднихъ. Онъ, уже въ малыхъ дозахъ, предохраняетъ и даетъ хорошіе практическіе результаты.

Серумъ этотъ можетъ быть долго сохраненъ, если къ нему прибавить немного карболовой кислоты. Онъ сразу иммунизируетъ привитыхъ имъ животныхъ, хотя не на долго. Иммунитетъ этотъ дополняется одновременной прививкой вирулентной крови. Такимъ образомъ, можно получить одновременно быстро наступающую и прочную невоспримчивость. Для того, чтобы достигнуть этого результата, не надо только смѣшивать серума съ вирулентной кровью, потому что при этихъ условіяхъ иммунитета или вовсе не получается, или онъ ничтоженъ. Наоборотъ, онъ полный и продолжается въ теченіе нѣсколькихъ мѣсяцевъ, когда впрыскиваютъ отдѣльно предохранительный серумъ въ одинъ бокъ животнаго, а вирулентную кровь—въ другой.

Колле и Тёрнеру пришлось защищать свой способъ отъ неосновательныхъ нападокъ и имъ удалось заставить принять его не только въ Капской колоніи, но и во многихъ другихъ странахъ Африки, Европы и Азии.

Въ 1898 году, на конференціи въ Кэптаунѣ было рѣшено употреблять только „одновременныя прививки“. Съ тѣхъ поръ ихъ примѣняли въ очень большихъ размѣрахъ и благопріятные результаты этого не замедлили обнаружиться. Въ Константинополь, Николь и Адил-бей¹⁾ нашли этотъ способъ очень полезнымъ. Они готовятъ большія количества серума противъ чумы рогатаго скота и въ Турціи успѣшно борются съ этой болѣзью. Йерсанъ²⁾ (Yersin) также примѣнилъ этотъ способъ въ Индокитаѣ, гдѣ чума очень опустошительна, осо-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 317, 1901, т. XV, стр. 715.

²⁾ Recueil de méd. vétérinaire. 1901, стр. 48, 115.

бенно среди буйволовъ. Его институтъ въ Нятрангѣ служитъ центромъ приготовленія специфическаго серума, распределяемаго на обширной территоріи. Въ англійскихъ владѣніяхъ Индіи совмѣстный способъ противъ чумы рогатаго скота примѣнялся Рожерсомъ ¹⁾.

Въ Россіи, гдѣ чума рогатаго скота во многихъ мѣстахъ эндемична, серумъ противъ нея готовится въ Петербургскомъ институтѣ экспериментальной медицины, откуда и рассылается для борьбы съ этой эпизоотіей ²⁾.

Въ нѣсколько лѣтъ способъ „одновременныхъ прививокъ“ распространился во всѣхъ странахъ, гдѣ свирѣпствуетъ чума рогатаго скота и онъ уже оказалъ громадныя услуги земледѣлію.

V. Прививки противъ сибирской язвы. Въ трехъ первыхъ параграфахъ этой главы, мы изложили методы, имѣющіе въ основѣ прививку вирусовъ, природа которыхъ еще неизвѣстна.

Такъ какъ до сихъ поръ не умѣютъ искусственно культивировать эти вирусы, то ихъ впрыскиваютъ съ жидкостями животнаго: съ содержимымъ вакцинальныхъ пустулъ, или пустулъ овечьей оспы, или съ веществомъ нервныхъ центровъ при бѣшенствѣ, или наконецъ съ кровью животныхъ, больныхъ чумой рогатаго скота. Въ послѣднемъ случаѣ, чтобы помѣшать дѣйствию слишкомъ опаснаго вируса, одновременно съ нимъ прививаютъ предохранительный серумъ.

Въ прививкахъ сибирской язвы мы имѣемъ дѣло съ вирусомъ, организованная природа котораго вполне извѣстна и который можетъ быть привитъ въ видѣ чистой культуры, развившейся на искусственныхъ средахъ.

Этотъ способъ прививокъ составляетъ одно изъ самыхъ блестящихъ открытій Пастера и его сотрудниковъ Шамберлана и Ру. Но раньше чѣмъ найти этотъ методъ, они должны были разрѣшить задачу на болѣе простомъ и легкомъ примѣрѣ.

Съ самаго начала своихъ изслѣдованій патогенныхъ микробовъ Пастеръ задался цѣлью найти средство вызвать невосприимчивость противъ нихъ. Съ помощью Шамберлана и Ру онъ не замедлилъ открыть способъ ослабленія вирулентности

¹⁾ Report on an experimental Investigation of the Method of inoculation against Rinderpest. Calcutta, 1900. Zeitschrift für Hygiene, 1900, т. XXXV, стр. 59.

²⁾ Ненцкій, Зиберъ и Выжниковичъ. Archives Internationales de Pharmacodynamie etc. 1899, т. V, стр. 475.

микроба куриной холеры полученнымъ ослабленнымъ вирусомъ и прививать куръ отъ этой ужасной болѣзни. Руководимые этими результатами, Пастеръ, Шамберланъ и Ру стали изыскивать способъ прививокъ противъ сибирской язвы.

Но вскорѣ они наткнулись на серьезное препятствіе со стороны споръ, мѣшавшихъ ослабленію бациллъ. Имъ удалось превозмочь это затрудненіе, подвергая культуры бактерій $42,5^{\circ}$ температурѣ. При этихъ условіяхъ споры не образуются и бациллы ослабляются черезъ болѣе или менѣе продолжительное время. Получивъ ослабленные бациллы, пришлось еще положить много труда, чтобы приспособить ихъ для прививокъ различныхъ видовъ, чувствительныхъ къ сибирской язвѣ, на примѣръ для прививки овецъ.

Цѣль эта была достигнута въ 1881 г., ровно 20 лѣтъ тому назадъ.

Pasteur и его сотрудники доказали дѣйствительность своего метода на большомъ числѣ животныхъ. Это было сдѣлано въ Пульи-ле-Форѣ передъ очень многочисленной комиссіей; можно утверждать, что этотъ значительный опытъ открылъ новый путь въ наукѣ и практикѣ прививокъ. Онъ былъ выполненъ на 50-ти овцахъ, половина которыхъ была привита въ два приема, на разстояніи 12 дней. Остальные 25 овецъ служили свидѣтелями. Черезъ двѣ недѣли послѣ прививки 2-й вакцины, всѣ овцы были подвержены контрольной прививкѣ очень сильнаго сибиреязвеннаго вируса. Черезъ два дня всѣ свидѣтели умерли отъ сибирской язвы, въ то время какъ предохранительныя овцы оставались невредимыми.

Аналогичные опыты, предпринятыя во Франціи, въ Венгріи, въ Германіи, въ Россіи и въ другихъ странахъ подтвердили дѣйствительность сибиреязвенныхъ прививокъ и помогли ихъ распространенію всюду, гдѣ свирѣпствуетъ сибирская язва. Начиная съ 1881 года, способъ этотъ вошелъ въ употребленіе и уже въ концѣ года въ одной Франціи было привито 62.000 овецъ и 6.000 рогатаго скота. Такъ какъ эти первые опыты, сдѣланные въ большихъ размѣрахъ, дали очень хорошіе результаты, то примѣненіе прививокъ противъ сибирской язвы не замедлило распространиться во Франціи, затѣмъ въ Венгріи и въ нѣсколькихъ другихъ Европейскихъ странахъ. Позднѣе онѣ распространились и въ другихъ материкахъ, а именно въ южной Америкѣ ¹⁾ (Аргентинѣ) и въ

¹⁾ J Mendez. Anales del Circulo Medico Argentino. 1901. т. XXIV. № 5 и 6.

Австралиі. Сибиреязвенныя прививки стали примѣняться съ тѣми-же блестящими результатами не только къ овцамъ и рогатому скоту, но и къ лошадямъ ¹⁾).

Вакцины противъ сибирской язвы для Франціи приготовляются въ Пастеровскомъ институтѣ и рассылаются имъ-же. Онѣ состоятъ изъ ослабленныхъ бактеридій въ бульонныхъ культурахъ. Наиболѣе слабая — первая вакцина — убиваетъ мышей и молодыхъ морскихъ свинокъ. Вторая вакцина нѣсколько менѣе ослаблена и убиваетъ не только взрослыхъ морскихъ свинокъ, но и извѣстное число привитыхъ подъ кожу кроликовъ. Обѣ вакцины представляютъ породу бактеридій, способныхъ давать споры, съ одинаковой степенью вирулентности, какъ и нитевидныя бактеридіи, произведшія ихъ.

Сибиреязвенныя вакцины отсылаются въ пробиркахъ, заключающихъ достаточное количество ихъ для прививки большого числа животныхъ. Прививки производятся преимущественно весною, чтобы предохранить животныхъ на лѣто, когда сибиреязвенныя эпидеміи всего больше развиваются.

Овецъ прививаютъ на внутренней сторонѣ ляжки, подъ кожу, помощью нѣсколько видоизмѣненнаго Правацовскаго шприца. Сначала имъ впрыскиваютъ $\frac{1}{8}$ куб. сант. 1-й вакцины. Черезъ 12 или 15 дней дѣлаютъ подобную-же прививку 2-й вакцины на другой сторонѣ тѣла. Рогатому скоту впрыскиваютъ вакцины сзади плеча, гдѣ кожа всего тоньше. Лошади прививки дѣлаются сбоку шеи. Крупнымъ млекопитающимъ прививаютъ не по $\frac{1}{8}$ к. с. вакцины, а по $\frac{1}{4}$ к. с. Разъ открытыя пробирки съ вакциной не должны болѣе служить вторично. Поэтому слѣдуетъ стараться употребить все ихъ содержимое въ одинъ приемъ.

Предохранительныя прививки вызываютъ опухоль на мѣстѣ впрыскиванія одновременно съ легкимъ повышеніемъ температуры. Но эти симптомы не опасны и вскорѣ исчезаютъ. Серьезныя усложненія или смертность отъ прививокъ очень рѣдки. Потери отъ такихъ несчастныхъ случаевъ, по расчету, не превышаютъ 0,5 % для овецъ и 0,25 % для рогатаго скота. Имунитетъ развивается приблизительно черезъ 15 дней вслѣдъ за предохранительными прививками. Послѣ этого онъ очень проченъ и длится довольно долго.

Шамберланъ утверждаетъ, что 60% привитыхъ овецъ остаются

¹⁾ Chamberland. Sur la pratique des vaccinations contre le charbon Paris. 1883.

невосприимчивыми еще через годъ. Но такъ какъ тѣмъ не менѣе значительное число ихъ послѣ этого періода вновь становится чувствительными, то предохранительныя прививки дѣлаются ежегодно.

По свѣдѣніямъ Пастеровскаго института, во Франціи было привито до 1-го января 1900 г. всего 4.971.494 овцы и 708.906 быковъ. За границей за соотвѣтственный періодъ было привито 3.831.948 овецъ и 1.869.445 быковъ. Въ общемъ число привитыхъ животныхъ доходитъ до 11.381.767. Изъ нихъ 3.626.206 были привиты вакцинами изъ лабораторіи въ Буда-Пештѣ.

Сибиреязвенныя предохранительныя прививки оказались на столько удачными, что не пришлось вводить никакихъ усовершенствованій въ ихъ технику. Пробовали готовить антисибиреязвенныя серумы, что и удалось, но до сихъ поръ ихъ не употребляютъ въ практикѣ.

VI. Предохранительныя прививки противъ симптоматическаго карбункула. Эта болѣзнь, которую часто смѣшивали съ настоящей сибирскою язвой, вызывается анаэробнымъ микробомъ, открытымъ Ардуэнъ, Корневэнъ и Тома, назвавшими его *Bacterium Chauvaei*. Тотчасъ послѣ открытія ослабленія вируса и предохранительныхъ прививокъ противъ куриной холеры, три названныхъ изслѣдователя принялись примѣнять эти данныя къ симптоматическому карбункулу. Послѣ нѣкоторыхъ усилій имъ удалось выработать методъ, быстро распространившійся въ практикѣ.

Уже скоро 20 лѣтъ, какъ онъ служитъ для предохранительныхъ прививокъ рогатаго скота въ странахъ, гдѣ всего распространнѣе симптоматическій карбункулъ. Сюда относятся преимущественно горныя страны, какъ Швейцарія, Баварскія альпы, Дофинэ, Овернь и т. д.

Ардуэнъ, Корневэнъ и Тома ¹⁾ приготовили двѣ вакцины противъ симптоматическаго карбункула совершенно другимъ способомъ, чѣмъ тѣ, которыя служатъ для пастеровскихъ прививокъ противъ настоящей сибирской язвы.

Въ ступкѣ съ нѣсколькими каплями воды они растираютъ кусокъ опухоли, вызванной въ мускулахъ симптоматическимъ карбункуломъ. Такимъ образомъ добываютъ заключенный въ нихъ вирусъ. Растертая смѣсь процѣживается сквозь кисею и полученная жидкость выпаряется при 37°. Велѣдствіе этого получается бурый,

¹⁾ Le charbon bactérien. Paris, 1883, 2-me édition 1887.

вирулентный порошокъ, служащій для приготовленія вакцины. Одна часть этого порошка смѣшивается съ водой и въ теченіи 7 часовъ подвергается температурѣ въ 100—104°. Другая—въ теченіи столькихъ-же часовъ нагрѣвается до 90—94°. Она служитъ 2-й вакциной, первая-же часть—служить 1-й вакциной.

Въ практикѣ оба вакцинальныхъ порошка разводятся въ кипяченой водѣ и впрыскиваются въ подкожную клѣтчатку животныхъ, которыхъ хотятъ иммунизировать. Вторую вакцину прививаютъ отъ 8 до 12 дней послѣ 1-й. Предохранительныя прививки очень хорошо выносятся рогатымъ скотомъ и даютъ имъ прочную и продолжительную невосприимчивость. Несмотря на нѣкоторыя неудобства, этотъ способъ, извѣстный подъ названіемъ „Ліонскаго“, оказалъ большія услуги и удержался въ практикѣ какъ лучшій изъ предложенныхъ до сихъ поръ. Его дѣйствительность доказывается тѣмъ, что отъ 1884 до 1895 г. на 400.000 привитыхъ животныхъ умерло всего 1 на 1.000.

Ардуэнъ, Корневэнъ и Тома думали, что нагрѣваніе при высокихъ температурахъ вызываетъ настоящее ослабленіе вирулентности. Но Лёкленшъ и Валлэ ¹⁾, изслѣдовавшіе послѣднее время этотъ вопросъ, доказали несправедливость этого мнѣнія. И въ самомъ дѣлѣ, при нагрѣваніи до 90—104°, споры производятъ вполне вирулентныя палочки. При приготовленіи Ліонскихъ вакцинъ, нагрѣваніе уничтожаетъ одни токсины, выработанные *Bacterium Chauvaei*. Въ результатъ этого споры становятся добычей фагоцитовъ; это единственная причина, почему прививки хорошо переносятся животными. Но не все споры вакцинальнаго порошка поѣдаются фагоцитами: споры, заключенныя внутри твердыхъ частицъ порошка, долго сопротивляются дѣйствію клѣтокъ и нѣкоторыя изъ нихъ могутъ прорости, образовать палочки и вызвать заболѣваніе, способное вызвать невосприимчивость. Проростаніе споръ облегчается еще присутствіемъ постороннихъ микробовъ въ вакцинальномъ порошокѣ. Послѣдніе способствуютъ замедленію фагоцитоза по отношенію къ спорамъ сибирской язвы.

Лёкленшъ и Валлэ впоследствии показали, что легко можно вакцинировать и доставить прочный иммунитетъ противъ симптоматическаго карбункула одной только предохранительной прививкой чистой культуры *Bacterium Chauvaei*. Для этого они употребляютъ культуры, выросшія въ бульонѣ изъ свиного желудка

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1900, т. XIV, стр. 202, 513.

(бульонъ Martin), и нагрѣтыя до 70° въ теченіе двухъ часовъ. Рогатому скоту прививаютъ 1—2 куб. с. такимъ образомъ приготовленной культуры, что сразу доставляетъ ему невосприимчивость. Названные авторы утверждаютъ, что подобныя прививки могли-бы примѣняться въ крупныхъ размѣрахъ и съ большой пользой замѣнить нынѣ употребляемый способъ. Одна прививка вмѣсто двухъ составляетъ уже большую экономію, а вакцинація чистой культурой предохраняетъ животныхъ отъ несчастныхъ случаевъ, вызываемыхъ посторонними микробами, которые могутъ находиться въ Лионской вакцинѣ.

Лѣкленшъ и Валле думаютъ, что прививки серумомъ, наоборотъ, не имѣютъ будущности въ борьбѣ противъ симптоматическаго карбункула и могутъ быть употребляемы только въ исключительныхъ случаяхъ.

Очевидно, что лионскій способъ можетъ быть усовершенствованъ и даже когда-нибудь замѣненъ другимъ. Но тѣмъ не менѣе онъ спасъ уже очень значительное число животныхъ отъ вѣрной смерти.

VII. Прививки свиной краснухи. Болѣзнь эта очень распространена почти во всѣхъ странахъ, гдѣ въ большихъ размѣрахъ занимаются свиноводствомъ. Она въ тоже время очень смертельна и, по расчетамъ, въ одной Франціи ежегодно убиваетъ по крайнѣйшій мѣрѣ 100.000 свиней, стоящихъ болѣе 5.000.000 франковъ. Къ несчастью, свиноводы часто смѣшиваютъ свиную краснуху съ другими болѣзнями, особенно съ пеймозитритомъ свиней. Это недоразумѣніе часто было причиной большихъ потерь.

Вскорѣ послѣ того какъ сибиреязвенныя прививки вошли въ ветеринарную практику, Пастеръ ¹⁾, съ помощью Тюллье, принялся за изученіе свиной краснухи, производившей большія опустошенія въ Воклюзѣ. Эти ученые не замедлили открыть, что названная болѣзнь производится крошечнымъ бациллою, способнымъ расти въ чистой бульонной культурѣ.

Направленный результатами своихъ предыдущихъ изслѣдованій, Пастеръ со своимъ сотрудникомъ предпринялъ тщательное изученіе усиленія и ослабленія вирулентности палочки свиной краснухи. Это привело ихъ къ выработкѣ способа прививокъ, воплотивъ предохраняющаго свиней противъ этой болѣзни. По примѣру сибиреязвенныхъ прививокъ, Пастеръ и Тюллье приго-

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 1883. т. XCVII, стр. 1163.

товили двѣ вакцины противъ свиной краснухи; изъ нихъ первая была болѣе ослаблена. Бациллы обоихъ вакцинъ были культивированы въ бульонѣ и отправлялись въ пробиркахъ, совершенно какъ и сибиреязвенныя.

Вакцины сами по себѣ безвредны и даютъ привитымъ свиньямъ настолько продолжительный иммунитетъ, что вполне пригодны для употребленія въ практикѣ. Такъ какъ поросята менѣе чувствительны, чѣмъ взрослыя свиньи, то обыкновенно предпочитаютъ прививать ихъ въ 2—4 мѣсячномъ возрастѣ. Прививки производятся въ два приема. Первая вакцина должна быть привита подъ кожу, на внутренней поверхности правой ляжки, въ размѣрѣ $\frac{1}{8}$ куб. сант. Вторая вакцина черезъ 12—15 дней точно такимъ же образомъ прививается въ лѣвую ляжку. Невосприимчивость вполне устанавливается черезъ двѣ недѣли послѣ этихъ прививокъ.

Несмотря на всѣ свои преимущества, Пастеровскій способъ прививокъ противъ свиной краснухи не настолько распространенъ, какъ этого можно было ожидать. Какъ видно изъ статистическихъ данныхъ, онъ употребительнѣе за границею, чѣмъ во Франціи. Со времени введенія во Франціи Пастеровскихъ прививокъ въ 1884 году и до 1-го января 1900 года, во Франціи было привито всего 428.746 свиней, въ то время какъ за границею, гдѣ прививки были введены нѣсколько лѣтъ позже — число привитыхъ свиней достигло 4.814.387. Изъ нихъ большинство выпадаетъ на Венгрію (4.194.191). Потери между вакцинированными животными незначительны (1,68 %) въ сравненіи со смертностью не предохраненныхъ свиней, достигающей среднимъ числомъ 20 %.

Причины малой распространенности прививокъ во Франціи разнообразны. Во многихъ мѣстностяхъ свиноводство производится въ слишкомъ малыхъ размѣрахъ для того, чтобы позволить приглашеніе ветеринара и расходы, требуемые прививкой. Съ другой стороны нельзя отрицать, что Пастеровскій способъ представляетъ нѣкоторыя неудобства въ практическомъ примѣненіи.

Впрыскиваніе живыхъ бациллъ, хотя бы и ослабленныхъ, можетъ иногда распространить инфекцію, особенно въ случаяхъ, правда, весьма рѣдкихъ, когда привитыя свиньи обнаруживаютъ хроническое заболѣваніе. Поэтому приходится избѣгать этихъ прививокъ въ мѣстностяхъ, гдѣ свиная краснуха еще не распространена. Примѣненіе ихъ въ мѣстностяхъ, гдѣ она уже распространилась, представляетъ то неудобство, что невосприимчивость устанавливается не скоро, настолько, что позволяетъ микробамъ убитъ

большое количество свиней раньше, чѣмъ послѣднія получаютъ иммунитетъ.

Весьма естественно, что при этихъ условіяхъ старались замѣнить пастеровскій способъ другимъ, менѣе рискованнымъ.

Съ открытія основъ серотерапіи, нѣсколько ученыхъ пробовали примѣнить ее къ свиной краснухѣ. Эммерихъ и Мастбаумъ ¹⁾ впервые показали, что кровь кроликовъ, иммунизированныхъ бациллою этой болѣзни, приобретаетъ очень явную предохранительную способность. Они даже пытались примѣнить къ практикѣ результатъ своихъ изслѣдованій. Но мы обязаны первымъ практическимъ примѣненіемъ этого способа Лоренцу ²⁾, ветеринару въ Дармштадтѣ. Онъ приготовилъ предохранительные серумы, прививая бациллы свиной краснухи кроликамъ и свиньямъ и доказалъ, что эти серумы, комбинированные съ прививкой живыхъ бациллъ, вызываютъ у свиней достаточную невосприимчивость; при этомъ она устанавливается тотчасъ послѣ впрыскиванія серума.

По методу Лоренца прежде всего слѣдуетъ сдѣлать предохранительную прививку серумомъ; черезъ нѣсколько дней (3—5) привить живыхъ бактерій, происшедшихъ изъ ослабленной свиной краснухи, называемой въ Германіи „Backsteinblattern“. Черезъ 2 недѣли надо вновь привить тѣхъ же бациллъ, но въ двойномъ количествѣ. Этотъ способъ, слѣдовательно, требуетъ трехъ прививокъ, вмѣсто двухъ по пастеровскому способу. Поэтому онъ дороже послѣдняго; тѣмъ не менѣе, благодаря нѣсколькимъ неоспоримымъ преимуществамъ, его попытались примѣнить въ ветеринарной практикѣ.

Въ то же время старались упростить его. Фогесъ и Шютцъ получили болѣе дѣйствительный серумъ, благодаря методу, оставшемуся секретнымъ. Наконецъ, Леклэншъ ³⁾ (изъ Тулузы) нашелъ, что лошадь даетъ очень дѣятельный серумъ и ему удалось выработать очень простой и дѣйствительный способъ прививокъ. Онъ назвалъ его „серо-вакцинаціей“.

Первая прививка дѣлается изъ смѣси специфическаго серума и живыхъ вирулентныхъ бациллъ. Она очень хорошо переносится свиньями при всѣхъ условіяхъ и можетъ быть привита во всѣхъ возрастахъ. Невосприимчивость устанавливается тотчасъ послѣ

¹⁾ Archiv für Hygiene, 1891, стр. 275.

²⁾ Deutsche thierärztliche Wochenschrift, 1893, т. I, стр. 41, 85; Centralblatt für Bakteriologie, 1893, т. XIII, стр. 357; Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin, 1894, т. XX, стр. 1.

³⁾ Revue vétérinaire, 1900, 1 juin.

нея, но она не достаточно продолжительна для примѣненія въ практикѣ. Поэтому Лёкленшъ дѣлаеть еще вторую прививку черезъ 10, 12 дней послѣ 1-й. Она заключается въ впрыскиваніи половины куб. сант. чистаго вируса. Этотъ новый методъ имѣеть то преимущество, что онъ почти сразу прекращаетъ смертность въ зараженномъ стадѣ; кромѣ того, благодаря ему избѣгаются случаи хроническаго заболѣванія, наблюдаемаго иногда при пастеровскихъ прививкахъ.

Лёкленшъ ¹⁾ примѣнилъ свой способъ серо-вакцинаціи на болѣе 5.000 свиней всѣхъ возрастовъ. „Онъ всегда оказывался дѣйствительнымъ и вполнѣ безобиднымъ“, и „ни одна изъ свиней, получившихъ обѣ вакцины, ни разу не заболѣла свиной краснухой“. Вслѣдствіе этого, Лёкленшъ надѣется, что его способъ вскорѣ будетъ употребляться въ практикѣ, во всѣхъ случаяхъ, когда пастеровскія прививки оказываются недостаточными.

Такъ какъ всѣ новые способы прививокъ противъ свиной краснухи основаны на приготовленіи серумовъ, способныхъ помѣшать патогенному дѣйствию бациллъ, то вопросъ опредѣленія степени предохранительной способности сыворотокъ становится очень важнымъ. Въ началѣ довольствовались нѣсколькими приблизительными опредѣленіями, но затѣмъ большая точность оказалась необходимой. Лёкленшъ утверждаетъ, что изъ всѣхъ лабораторныхъ животныхъ одинъ голубь можетъ служить пробнымъ объектомъ для этого. Онъ очень чувствителенъ къ вирусу, переведенному черезъ животное, и бациллъ убиваетъ его черезъ опредѣленное время; наконецъ, хроническая форма свиной краснухи, столь неудобная у кроликовъ и даже у свиней, только въ совершенно исключительныхъ случаяхъ встрѣчается у голубя. Лёкленшъ для пробныхъ опытовъ впрыскиваетъ въ грудные мускулы голубя смѣсь серума съ вирулентной культурой; 1 куб. сант. усиленнаго пассажами вируса смѣшивается съ различными количествами серума. Серумъ годенъ для предохранительныхъ прививокъ свиней тогда, когда голубь выдерживаетъ впрыскиваніе смѣси половины кубическаго сантиметра серума съ однимъ куб. сант. вируса, убивающаго свидетелей черезъ 60 — 72 часа.

Въ Институтѣ экспериментальной терапіи, во Франкфуртѣ, употребляютъ другой способъ, выработанной Марксомъ ²⁾. Онъ состоитъ въ подкожныхъ прививкахъ сѣрымъ мышамъ прогрессивныхъ дозъ серума, силу котораго хотять опредѣлить. 24 часа

¹⁾ Revue vétérinaire, 1901, mars.

²⁾ Deutsche thierärztliche Wochenschrift, 1901, № 6.

спустя впрыскиваютъ въ брюшную полость тѣхъ же мышей вирулентную культуру бациллъ свиной краснухи.

Выбирается вирусъ, убивающій контрольныхъ мышей, приблизительно черезъ 72 часа. Марксъ находитъ, что этотъ способъ даетъ лучшіе результаты, чѣмъ всякій другой. Это мнѣніе принято въ Гѣхстѣ, въ самой большой нѣмецкой фабрикѣ серумовъ.

VIII. Прививки противъ повального воспаленія легкихъ рогатаго скота. Эта заразная болѣзнь изъ всѣхъ болѣзней рогатаго скота наиболѣе опасна для него.

Вслѣдствіе своей сильной заразительности она изъ средней Европы распространилась не только во всѣ другія страны материка, но перешла въ Африку, Америку и почти во всѣ другія части земного шара.

Вирусъ ея былъ открытъ въ серозномъ экссудатѣ гепатизированнаго легкаго задолго до наступленія микробиологическаго періода въ медицинѣ.

Докторъ Виллемсъ изъ Гарзелта, сдѣлавшій опыты, замѣчательные для того времени (болѣе полувѣка тому назадъ), прежде всего установилъ сильную вирулентность легочнаго серознаго выпота; онъ хорошо зналъ, что дѣйствіе вируса очень измѣнчиво, смотря по мѣсту его прививки. Такъ, прививка въ туловище или въ шею почти всегда смертельна; въ периферическія же части — въ нижнія области конечностей, въ кончики ушей или хвоста — прививки эти вызываютъ только опухоль и мало распространенное воспаленіе, рассасывающееся черезъ нѣсколько недѣль. Послѣ этого животное становится невосприимчивымъ къ естественному заболѣванію. Виллемсъ вывелъ изъ этого, что можно предохранять противъ повального воспаленія легкихъ рогатаго скота, впрыскивая въ хвостъ вирулентный серозный выпоть легкихъ. Уже 50 лѣтъ какъ эти прививки Виллемса вошли въ общее употребленіе. Чтобы произвести большое число прививокъ надо было имѣть достаточное количество вируса. Изслѣдованія прежде всего и были направлены на это. Брали серозный выпоть гепатизированныхъ легкихъ смертельно больныхъ животныхъ и чтобы не загрязнить эту жидкость, ее прививали какъ можно скорѣе здоровому животному. Дѣйствительно, легочный серозный выпоть заключаетъ постороннихъ микробовъ, способныхъ быстро размножаться и потому легко загниваетъ. Пастеръ показалъ, что это неудобство можетъ быть устранено очень простымъ способомъ, позволяющимъ добыть большое количество вируса при

условіяхъ наиболѣе возможной чистоты. Для этого достаточно привить отлученному теленку немного вируса подъ кожу, сзади плечевой области. На мѣстѣ прививки, въ клѣтчатой ткани, образуется обильный серозный, вирулентный эксудатъ. Такимъ образомъ можно получить большое количество чистаго вируса.

Въ нѣкоторыхъ странахъ, какъ въ Германіи и въ Австраліи, открыты институты, въ которыхъ готовятъ по этому способу необходимый для прививокъ вирулентный заразный эксудатъ.

Вирусъ долженъ быть привить въ кончикъ хвоста животныхъ, которыхъ хотятъ иммунизировать, потому что въ этой области температура сравнительно низка, а соединительная ткань плотна и мало развита. Прививки дѣлаются помощью ланцета или Правацовскаго шприца. Онѣ обыкновенно хорошо выносятся, несмотря на реакцію; послѣдняя обнаруживается приблизительно двѣ недѣли послѣ введенія вируса. Въ это время появляется лихорадочное состояніе и опухоль на мѣстѣ прививки, которая вскорѣ уменьшается и вполне исчезаетъ.

Невосприимчивость, полученная по методу Виллемса, прочна и продолжительна (она длится годъ, два и даже больше). Этимъ объясняется успѣхъ описаннаго способа среди скотоводовъ и ветеринаровъ. Несчастные случаи рѣдки и смертность не превышаетъ 1%.

Несмотря на всѣ эти преимущества, было полезно найти новый способъ, позволяющій дѣлать большіе запасы достаточно дѣятельнаго вируса, всегда одинаковой силы и готовить его безусловно чистымъ. Цѣль эта была достигнута, благодаря открытію микроба повальнаго воспаленія легкихъ рогатаго скота. Оно было сдѣлано Ру и Нокаромъ¹⁾ при сотрудничествѣ Борреля, Салимбени и Дюжардэнъ-Бомеца. Имъ удалось обнаружить и изолировать этотъ микробъ, самый мелкій изъ всѣхъ доннынъ извѣстныхъ живыхъ существъ. Вначалѣ это представляло большія затрудненія, но позднѣе имъ удалось культивировать микробъ повальнаго воспаленія легкихъ какъ на твердыхъ, такъ и въ жидкихъ средахъ, а именно въ бульонѣ Мартэна (приготовленномъ изъ свиного желудка), или на агарѣ, смѣшанномъ съ извѣстнымъ количествомъ (приблизительно 5%) свѣжаго бычачьяго серума. Въ этомъ серумѣ-бульонѣ, засѣянномъ чистымъ легочнымъ сероз-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, т. XII, стр. 240. Пятидесятилѣтіе Биологическаго общества, 1909, стр. 440. — Dujardin-Beaumetz. Le microbe de la péripneumonie. Thèse de Paris, 1900.

нымъ эксудатомъ, развивается не обильная культура, дающая очень легкую муть и заключающая такіе мелкіе микробы, что ихъ невозможно рассмотреть въ отдѣльности. Видны только неправильныя скопленія ихъ. О малыхъ размѣрахъ этихъ микробовъ можно судить по тому, что они легко проходятъ сквозь фильтръ Беркфельда и даже сквозь нѣкоторые фильтры Шамберлана.

Это свойство позволяетъ легко получить чистый вирусъ, что очень важно для изолированія микроба.

Получивъ чистую культуру поварьнаго воспаления легкихъ, Ру и Нокаръ стали пытаться примѣнить ее для предохранительныхъ прививокъ. Они установили, что микробъ ихъ способенъ вызывать типичное поварьеное воспаление легкихъ при впрыскиваніи въ опредѣленныя части тѣла рогатаго скота.

Но, введенный подъ кожу или въ кожную клѣтчатку хвоста, онъ производитъ только слабое и скоропреходящее заболѣваніе. Последнее даетъ такую же невосприимчивость, какъ и прививка вирулентнаго серознаго эксудата. Понятно, что въ примѣненіи вакцинаціи въ большихъ размѣрахъ, гораздо выгоднѣе употреблять чистыя культуры, чѣмъ способъ Виллемса, такъ какъ можно готовить большія количества культуръ безъ малѣйшаго загрязненія.

Легко предвидѣть, что новый методъ вскорѣ замѣнитъ старый, доставившій въ свое время большую пользу скотоводству.

Пока въ нѣкоторыхъ мѣстностяхъ Франціи дѣлаютъ опыты прививокъ чистыми культурами и полученные результаты вполне благоприятны. Пастеровскій институтъ и альфорская школа уже роздали ветеринарамъ болѣе 5.000 дозъ вакцинальной культуры. Ихъ предохранительная способность по крайней мѣрѣ равна Виллемскимъ: несчастные случаи свелись съ 20 на 1¹⁾.

Серумъ животныхъ, усиленно иммунизированныхъ противъ поварьнаго воспаления легкихъ рогатаго скота, обнаруживаетъ очень явное предохранительное дѣйствіе; но оно слишкомъ слабо и непродолжительно для примѣненія въ практикѣ. Онъ обладаетъ также лечебнымъ свойствомъ, позволяющимъ остановить развитіе болѣзни, но для этого необходимо раннее вмѣшательство, до появленія лихорадки, и надо впрыскивать большія количества серума.

¹⁾ Въ 1884 г. въ департаментъ Низкихъ Пиреней было вакцинировано 1.354 штуки рогатаго скота по способу Виллемса. Изъ нихъ 10 умерло и 45 въ большей или меньшей степени потеряли хвостъ. Въ 1901 г. въ томъ же департаментѣ 2.800 штукъ рогатаго скота были вакцинированы чистыми культурами. Изъ нихъ умерло всего одно животное и потеряли хвостъ 9.

Впрыскиваніе смѣси вируса и серума не вызываетъ никакого припуханія; но не производитъ также иммунитета и животное остается на столько-же чувствительнымъ къ прививкѣ чистаго вируса, какъ и свидѣтель.

IX. Предохранительныя прививки противъ тифа. Въ предыдущихъ параграфахъ мы имѣли преимущественно дѣло съ предохранительными прививками домашнихъ животныхъ противъ нѣкоторыхъ заразныхъ болѣзней. Данныя, собранныя по этому вопросу, отличаются большою точностью, такъ какъ къ животнымъ легко примѣнять строжайшій экспериментальный методъ. Совершенно иное относительно человѣка. Надъ нимъ невозможно производить опытовъ, поэтому приходится довольствоваться одними только наблюденіями, провѣряемыми статистическими данными. Несмотря на это, болѣе чѣмъ столѣтній опытъ доказалъ полезность оспопрививанія коровьей оспой, безвредной для человѣка. Въ примѣрѣ прививокъ противъ бѣшенства мы имѣемъ дѣло съ впрыскиваніемъ человѣку сначала ослабленнаго, а затѣмъ вирулентнаго вирусомъ. Но въ этомъ случаѣ приходится предохранять уже зараженный организмъ, часто находящійся въ періодѣ инкубации бѣшенства. Мы имѣемъ, слѣдовательно, мало примѣровъ примѣненія человѣку способа прививокъ посредствомъ микробовъ. Таковыя были впервые испробованы Ферраномъ¹⁾ противъ азіатской холеры. Послѣ того, какъ ему удалось вакцинировать морскихъ свинокъ противъ экспериментальной холерной септицеміи, испанскій ученый попытался привить холерный вибрионъ подъ кожу человѣку, думая предохранить его противъ настоящей холеры. Онъ установилъ этимъ путемъ, что подкожная прививка живыхъ холерныхъ вибрионовъ никогда не вызываетъ холерныхъ симптомовъ. Она сопровождается только общей реакціей въ видѣ лихорадки, разбитости, воспаления на мѣстѣ прививки, однимъ словомъ несущественныхъ и скоропреходящихъ явленій. Поощренный этими результатами, Ферранъ воспользовался холерной эпидеміей, вспыхнувшей въ провинціи Валенсіи и привилъ болѣе 20.000 человѣкъ вирулентной культурой коховскаго вибриона.

Опубликованныя имъ данныя не достаточно доказываютъ, что подкожныя впрыскиванія могутъ дѣйствительно иммунизировать противъ кишечной холеры. Позднѣе Хавкинъ²⁾ нѣсколько видо-

¹⁾ Предохранительныя прививки противъ азіатской холеры. Парижъ 1893. Переводъ съ испанскаго.

²⁾ Anti-choleric Inoculations in India. The Indian Medical Gazette, 1895, № 1.

измѣнилъ первоначальный способъ Феррана. Въмѣсто живыхъ вибрионовъ онъ сталъ впрыскивать культуры, убитыя нагрѣваніемъ или антисептическими веществами. Во время холерной эпидеміи 1892 и 1893 г. онъ пытался прививать эти вибрионы человѣку, также съ цѣлью вакцинировать его противъ азиатской холеры. Впослѣдствіи онъ поѣхалъ въ Калькуту, чтобы тамъ испробовать свой методъ въ большихъ размѣрахъ. Ему удалось привить значительное число людей и получить статистику, которую онъ призналъ благопріятной для преслѣдуемой имъ цѣли.

Но основы Феррановскаго метода были подорваны болѣе глубокимъ изученіемъ процесса азиатской холеры. Хотя прививка живыми или убитыми вибрионами и можетъ предохранить противъ перитонита и септицеміи, но она бессильна оказать какое-бы то ни было дѣйствіе противъ отравленія холерными токсинами. Когда научились вызывать у молодыхъ кроликовъ настоящую кишечную холеру, всѣ усилія, употребленныя для вакцинированія ихъ по способу Феррана и сходныхъ методовъ, не могли помѣшать развитію болѣзни, весьма сходной съ человѣческой азиатской холерой.

Опытъ ¹⁾, сдѣланный въ Парижскомъ Пастеровскомъ институтѣ на трехъ людяхъ, также показали, что двое изъ нихъ, вакцинированные Хавкинымъ, не обнаружили иммунитета противъ холеровиднаго поноса, вызваннаго прививкой холерныхъ вибрионовъ. Третій, служившій „свидѣтелемъ“ и привитый той же культурой, реагировалъ такъ же какъ и двое первыхъ, несмотря на то, что не подвергался предохранительной прививкѣ.

Всѣ эти данныя привели къ тому заключенію, что для предохраненія отъ кишечной холеры надо прививать не живые или мертвые вибрионы, но антитоксичные серумы. И дѣйствительно, маленькіе кролики, вакцинированные этими серумами и затѣмъ зараженные холернымъ вирусомъ черезъ пищеварительные пути, болѣею частью оказались предохраненными отъ кишечной холеры. Способъ этотъ еще не былъ примѣненъ къ человѣку, такъ что нельзя составить себѣ о немъ окончательнаго мнѣнія. Съ другой стороны, методы, основанные на принципѣ Феррана, въ настоящее время покинуты. Вотъ почему мы сочли лишнимъ посвятить отдѣльный параграфъ противохолернымъ прививкамъ. Но мы въ то же время не хотѣли умолчать о нихъ, такъ какъ попытки вакцинировать человѣка противъ холеры, побудили испытать аналогичный способъ для предохраненія его отъ тифа.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1893, т. VII, стр. 579.

Пфейфферъ и Колле¹⁾ первые привили человѣку стерилизованныхъ нагрѣваніемъ тифозныхъ кокко-бациллъ. Они наблюдали, что эти прививки вызываютъ лихорадочное состояніе, довольно сильную разбитость, головокруженіе, ознобъ и боль на мѣстѣ прививки, не представляя тѣмъ не менѣе никакой опасности для здоровья. Въ то же время они убѣдились въ томъ, что кровяная сыворотка привитыхъ людей приобретаетъ очень явную предохранительную способность для морскихъ свинокъ, привитыхъ въ брюшную полость смертельной дозой тифозныхъ культуръ. Способность эта вполне сходна съ найденной ими относительно серума особъ, выдержавшихъ тифъ. Пфейфферъ и Колле думали, что этотъ фактъ доказываетъ невосприимчивость привитыхъ ими особъ.

Опыты эти были повторены Райтомъ, профессоромъ патологій въ Нетлей. Его настойчивость обогатила науку въ высшей степени важными данными относительно предохранительныхъ прививокъ человѣка противъ тифа.

По словесному заявленію Райта, онъ, до послѣдняго времени, роздалъ болѣе 300.000 дозъ своей анти-тифозной вакцины. Онъ приготовляетъ ее слѣдующимъ образомъ. Тифозный кокко-бациллъ застѣвается въ бульонѣ, заключающемъ 1% пептона и тщательно нейтрализованномъ. Культуры, въ теченіе двухъ или трехъ недѣль, содержатся въ термостатѣ приблизительно при 37°. Затѣмъ онѣ переносятся изъ баллоновъ въ большія бутылки и въ нихъ подвергаются нагрѣванію до 60°. Хотя эта температура убиваетъ всѣхъ тифозныхъ бациллъ, но Райтъ, изъ предосторожности, прибавляетъ къ своимъ культурамъ 0,1 объема 5% карболовой кислоты или лизола. Токсичность такимъ образомъ приготовленной вакцины должна быть испробована на морской свинкѣ, которой ее прививаютъ въ подкожную клѣтчатку. Для человѣка, Райтъ употребляетъ вакцинальную дозу, достаточную, чтобы убить 100 грам. морской свинки (вѣсомъ въ 250 — 300 грам.). Часто доза эта равняется $\frac{1}{2}$ кубич. сант., но иногда приходится увеличить ее до 1 или даже до $1\frac{1}{2}$ куб. сант. Подкожные прививки дѣлаются въ бокъ или въ плечо. Уже черезъ два или три часа послѣ нихъ температура начинаетъ подниматься. При этомъ наступаетъ разбитость, тошнота и отсутствіе аппетита. Иногда даже наблюдаются обмороки, вслѣдствіе чего Райтъ совѣтуетъ лежать нѣкоторое время послѣ вакцинаціи. Помимо общей реакціи, на

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift 1896, стр. 735.

мѣстѣ прививки образуется опухоль и краснота, сопровождаемая болью; но все это большею частью исчезаетъ черезъ 48 часовъ.

Райтъ убѣдился, что кровяная сыворотка вакцинированныхъ имъ людей черезъ нѣкоторое время пріобрѣтаетъ свойство агглютинировать тифозныя палочки, хотя въ различной степени, но большей частью очень рѣзко. Онъ думалъ даже, что наступленіе этой способности можетъ служить до нѣкоторой степени мѣриломъ пріобрѣтенной къ тифу невоспримчивости. Но его же собственныя наблюденія показали невѣрность этого предположенія. Способность агглютинаціи очень измѣнчива и можетъ отсутствовать въ случаяхъ, гдѣ иммунитетъ — несомнѣненъ. Съ другой стороны вполне установлено, особенно пробами серума въ періоды передъ новымъ приступомъ, что агглютинативная способность можетъ быть вполне развита, не смотря на отсутствіе иммунитета.

Тогда Райтъ ¹⁾ принялся за изученіе бактерицидной способности серума людей, привитыхъ его вакциной. Онъ придумалъ очень остроумный способъ для опредѣленія въ самое короткое время малѣйшихъ колебаній этой способности жидкостей убивать тифозныхъ кокко-бациллъ. Прежде всего Райтъ убѣдился въ томъ, что бактерицидная способность вовсе не параллельна агглютинативной. Это еще болѣе утвердило его въ мысли, что послѣдняя можетъ не быть непосредственно связанной съ пріобрѣтеніемъ невоспримчивости. Кромѣ того онъ нашелъ, что бактерицидная способность кровяной сыворотки очень непостоянна у людей, вакцинированныхъ по его способу. Она можетъ даже понизиться на продолжительное время послѣ прививки большого количества убитыхъ тифозныхъ микробовъ. Наоборотъ, малыя и среднія дозы вакцины вызываютъ сначала отрицательное дѣйствіе, при чемъ бактерицидная способность очень слаба, а затѣмъ наступаетъ иногда очень сильное усиленіе ея. Райтъ не думаетъ, чтобы бактерицидная способность могла служить мѣриломъ пріобрѣтенной невоспримчивости вакцинированныхъ людей, но онъ надѣется, что со временемъ найдутъ такой способъ изслѣдованія крови, который дастъ указанія относительно степени невоспримчивости, вызванной анти-тифозными прививками. Въ настоящее же время единственной основой для составленія понятія о ней служить статистика. Между тѣмъ все въ извѣстно, какъ часто бываетъ трудно собрать достаточно точныя данныя. Такъ, напримѣръ, во время южно-африканской войны приблизительно 50.000 человекъ было

¹⁾ Wright & Leishman, British medical Journal, 1900, 20 January.

вакцинировано противъ тифа по способу Райта, а между тѣмъ, только въ немногихъ случаяхъ можно было воспользоваться полученными статистическими данными. Многие, заболѣвшіе легкой формой тифа, могли не быть внесенными въ статистику, за неимѣніемъ точныхъ средствъ діагноза. Въ другихъ случаяхъ — вторичныя усложненія отклоняютъ вниманіе врачей и мѣшаютъ вѣрно опредѣлить болѣзнь.

Изъ всѣхъ данныхъ относительно англійскихъ войскъ въ Южной Африкѣ, Райтъ считаетъ наиболѣе точными тѣ, которыя были собраны во время осады Ладисмиса, благодаря легкости, съ которой можно было отмѣтить и изучить всѣ случаи тифа при условіяхъ полной изоляціи.

Установлено, что между привитыми солдатами и офицерами было почти въ 8 разъ меньше случаевъ тифа, чѣмъ между непривитыми (1.499 на 10.529 невакцинированныхъ и 35 на 1.705 вакцинированныхъ). Смертность между привитыми также была гораздо слабѣе. Разница въ пользу привитыхъ должна быть еще больше, такъ какъ между непривитыми есть такіе, которые раньше перенесли тифъ, вслѣдствіе чего не были вакцинированы.

Свидѣтельства большинства врачей, видѣвшихъ вблизи результаты прививокъ Райта, говорятъ въ пользу послѣднихъ. Такъ Кэйлей (Henry Cayley)¹⁾ утверждаетъ, что въ Шотландскомъ госпиталѣ краснаго креста, гдѣ почти всѣ (57 — 61 человекъ) были подвержены двумъ предохранительнымъ прививкамъ, не было тифа, несмотря на многочисленныя случаи возможности заразиться имъ. Такой благоприятный исходъ поучителенъ еще въ томъ отношеніи, что указываетъ на полезность двухъ послѣдовательныхъ прививокъ. Во многихъ другихъ случаяхъ, гдѣ приходилось довольствоваться всего одной прививкой, результаты были значительно менѣе блестящи. По наблюденіямъ Говарда Тутта (Howard Tooth) въ Блумфонтейнѣ, — прививки по способу Райта оказались очень благоприятными.

Способъ этотъ, кромѣ Южной Африки, былъ примѣненъ на многочисленныхъ лицахъ въ англійскихъ владѣніяхъ въ Индіи, въ Египтѣ и въ Кипрѣ. По даннымъ, собраннымъ въ Индіи, смертность между привитыми была втрое меньше, чѣмъ между непривитыми. Послѣднія извѣстія даютъ еще болѣе благоприятные результаты). Такъ, въ Мирутѣ въ 1899²⁾ и 1900 годахъ между при-

¹⁾ British med. Journal 1901, 12 янв., стр. 84.

²⁾ The Lancet. 1901, 9 февр., стр. 339.

витыми было въ одиннадцать разъ меньше заболѣваній, чѣмъ между непривитыми (2 случая тифа на 360 привитыхъ и 11 случаевъ на 176 непривитыхъ); смертность же при этомъ была въ 12,7 меньше между привитыми, чѣмъ между непривитыми (1 между первыми и 6 между вторыми). Въ Египтъ и Кипръ, по Фаусетту и Райту ¹⁾, прививки дали еще лучшіе результаты. На 2.669 непривитыхъ — было 68 случаевъ заболѣванія тифомъ и 10 смертей. Между тѣмъ, среди 720 привитыхъ — всего 1 заболѣлъ и умеръ. И то, очевидно, онъ былъ привитъ во время инкубаціоннаго періода, такъ какъ болѣзнь обнаружилась вскорѣ послѣ прививки. Во всякомъ случаѣ заболѣваемость въ 17 разъ меньше среди привитыхъ.

Только очень немногіе высказываются не въ пользу анти-тифозныхъ прививокъ, и то эти мнѣнія очень неопредѣленно выражены. Среди противниковъ, если можно такъ назвать ихъ, первое мѣсто занимаетъ Уапборнъ ²⁾, вслѣдствіе своей компетентности въ микробиологіи. Будучи врачомъ въ госпиталѣ „Yeomanry“ въ Дилфонштейнѣ, въ Южной Африкѣ, онъ наблюдалъ многочисленные случаи тифа и былъ очень пораженъ смертью двухъ привитыхъ. Но самъ онъ признаетъ, что еще преждевременно высказаться относительно способа Райта и не приводитъ никакихъ другихъ достаточныхъ данныхъ въ пользу своего скептическаго отношенія.

Помимо англійскихъ колоній, прививки противъ тифа были еще испробованы въ Россіи Высоковичемъ ³⁾. Онъ привилъ 235 солдатамъ изъ полка, стоявшаго въ Кіевѣ и въ которомъ свирѣпствовала тифозная эпидемія. Прививки производились культурами, убитыми посредствомъ карболовой кислоты. Нельзя судить о дѣйствительности способа этого, такъ какъ число привитыхъ было слишкомъ незначительно и эпидемія слишкомъ мало распространена. Тѣмъ не менѣе слѣдуетъ отмѣтить, что между привитыми не было ни одного случая заболѣванія, а между непривитыми ихъ было 3.

Исторія антифифозныхъ прививокъ еще очень коротка и было бы преждевременно окончательно высказаться о ней. Тѣмъ не менѣе уже теперь можно считать полученные результаты поощрительными для продолженія попытокъ.

¹⁾ The Lancet. 1901, 4 мая, стр. 1272.

²⁾ British med. Journal, 1900, 16 июня, стр. 1456.

³⁾ Клиническая газета Боткина. 1899, стр. 1911.

Дѣйствительно, все говоритъ въ пользу прививокъ убитыми тифозными культурами. Статистическія данныя, вообще, благоприятны; опасность предохранительныхъ прививокъ не существуетъ или совершенно ничтожна; помимо описаннаго нами недомоганія, никогда не наблюдалось никакихъ другихъ послѣдствій.

Къ этимъ результатамъ слѣдуетъ прибавить, что съ точки зрѣнія патогенезиса тифа, всѣ вѣроятности въ пользу прививокъ. Въ то время, какъ при азиатской холерѣ мы имѣемъ дѣло съ кишечной интоксикаціей, вызванной продуктами вибрионовъ, противъ которыхъ подкожная прививка микробовъ безсильна, въ тифѣ мы имѣемъ дѣло съ настоящей инфекціей, хотя тифозный микробъ сначала развивается въ тонкихъ кишкахъ, но затѣмъ онъ распространяется во весь организмъ. Благодаря усовершенствованнымъ методамъ, его всегда, или почти всегда находятъ въ крови больного, и постоянная локализациа его въ селезенкѣ доказываетъ это. При этихъ условіяхъ весьма естественно предположить, что все, могущее помѣшать проникновенію тифознаго кокко-бацилла въ кровь и внутренніе органы, въ то же время должно способствовать предохраненію организма.

Очевидно, наука еще не сказала своего послѣдняго слова въ этомъ вопросѣ. Все болѣе и болѣе приходятъ къ необходимости двухъ прививокъ вмѣсто одной. Возможно, что усовершенствуютъ еще методъ, присоединивъ къ нему впрыскиваніе предохранительныхъ анти-тифозныхъ серумовъ. Скорое будущее несомнѣнно разрѣшитъ эти столь важные вопросы.

X. Предохранительныя прививки противъ человѣческой чумы. Эта болѣзнь, такъ долго считавшаяся самымъ большимъ бичемъ человѣческимъ, до послѣднихъ лѣтъ оставалась почти совершенно неизвѣстной въ научномъ отношеніи. Но, съ тѣхъ поръ какъ оказалось возможнымъ примѣнить къ ея изученію громадныя успѣхи микробиологін, густой покровъ сразу спалъ и оказалось, что наука обладаетъ средствами борьбы съ нею. Между этими средствами — важнѣйшее выпадаетъ на долю предохранительныхъ прививокъ.

Когда послѣдняя чумная эпидемія вспыхнула въ Бомбей и, вообще, въ англійскихъ владѣніяхъ въ Индіи, Хавкинъ былъ занятъ примѣненіемъ своего способа прививки азиатской холеры, о которомъ было говорено въ предыдущемъ параграфѣ.

Будучи знакомымъ съ результатами бактериологическихъ изслѣ-

дованій Китазато и особенно Йерсена (Yersin) относительно бубонной чумы, опъ сталъ съ своей стороны изучать эту болѣзнь въ 1896 году.

Послѣ того какъ Йерсенъ, Боррель и Калметтъ ¹⁾ открыли, что животныя, чувствительныя къ человѣческой чумѣ легко могутъ быть предохранены противъ микроба, вызывающаго ее, Хавкинъ ²⁾ сталъ искать практическаго способа вакцинаціи человѣка. Онъ устроилъ лабораторію въ Бомбей и, послѣ нѣсколькихъ предварительныхъ опытовъ на кроликахъ, сталъ прививать людей чистыми культурами чумнаго кокко-бацилла. Съ 1897 года и до позднѣйшаго времени ему удалось привить очень значительное число лицъ, и полученные имъ результаты поощряли его продолжать примѣненіе своего метода. Принципъ послѣдняго тотъ же, что и въ приготовленіи его антихолерныхъ вакцинъ и прививокъ противъ тифа. Онъ заключается въ примѣненіи чистыхъ культуръ специфическаго микроба, убитаго нагрѣваніемъ. Культуры развиваются въ большихъ баллонахъ, заключающихъ пептонизированный бульонъ, засѣянный маленькимъ количествомъ чумнаго кокко-бацилла. На поверхность жидкости наливаютъ немного стерилизованнаго оливковаго или кокосоваго масла. При этихъ условіяхъ чумные микробы растутъ въ изобиліи и опускаются въ глубину, при чемъ ихъ распредѣленіе напоминаетъ форму пещерныхъ сталактитовъ. Этотъ способъ развитія представляетъ одинъ изъ самыхъ характерныхъ признаковъ микробовъ человѣческой чумы. Культуры въ баллонахъ содержатъ приблизительно при 30° въ теченіе пяти или шести недѣль. Въ концѣ этого времени многія тѣла микробовъ падаютъ на дно, выпуская большое количество своего токсичнаго содержимаго. Жирная пленка, покрывающая культуру, значительно увеличиваетъ поверхность ея размноженія, слѣдовательно, и число микробовъ внутри баллона.

Послѣ 35 — 42 дневнаго развитія при этихъ условіяхъ, культуры нагрѣваютъ до 65 — 70° въ теченіе отъ одного до 3 часовъ, чтобы убить всѣхъ микробовъ и сдѣлать прививку ихъ безобидной. Чтобы убѣдиться въ дѣйствительности этого нагрѣванія, на подходящую среду изъ культуры сѣютъ маленькое количество жидкости. Если послѣдняя не прорастаетъ, то можно смѣло упо-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 589.

²⁾ British medical Journal. 1897, т. II, стр. 1461; Indian medical gazette. 1897, т. XXXII, стр. 201.

треблять вакцину въ практикѣ. Ее прививаютъ подъ кожу взрослому мужчинѣ въ количествѣ 3 куб. сант.; женщинамъ же, юношамъ и дѣтямъ — отъ 2 до 2,5 куб. сант.

Черезъ нѣсколько часовъ послѣ впрыскиванія вакцины, температура поднимается выше нормальной и достигаетъ 38,5—39°, а иногда даже 40—40,5°. Это лихорадочное состояніе длится отъ 15 до 48 часовъ. Вскорѣ къ нему присоединяются боль, краснота и опухоль на мѣстѣ прививки. Симптомы эти длятся отъ 3 до 5 дней. Недомоганіе, слѣдующее за прививками иногда тяжело, но никогда не представляетъ ни малѣйшей опасности. Только въ исключительныхъ случаяхъ наблюдали образованіе нарывовъ, безъ сомнѣнія вызванныхъ загрязненіемъ вакцины посторонними микробами. Англійская коммиссія, посланная въ Индію для изученія чумы, довольно часто находила въ культурахъ вакцины постороннихъ микробовъ, но, за очень рѣдкими исключеніями, послѣдніе оказывались безвредными.

Это усложненіе легко устранимо строгимъ примѣненіемъ метода чистыхъ культуръ.

Хавкинъ старается, насколько возможно, прививать дважды, справедливо считая, что двѣ прививки способны вызвать болѣе вѣрный иммунитетъ, чѣмъ одна.

Время наступленія невосприимчивости являлось спорнымъ вопросомъ. Многочисленные опыты на различныхъ видахъ животныхъ, а также наблюденія надъ человѣкомъ показали, что для установленія иммунитета послѣ прививки, нуженъ періодъ въ нѣсколько дней (отъ 5 до 8). Поэтому случаи наступленія чумы раньше этого срока вовсе не говорятъ противъ прививокъ.

Общее мнѣніе многочисленныхъ свидѣтелей почти единогласно признаетъ, что прививки Хавкина дѣйствительно предохраняютъ человѣка противъ чумы. Часто бываетъ трудно добиться вѣрныхъ статистическихъ данныхъ при условіяхъ, когда встрѣчаются со всѣхъ сторонъ помѣхи для строгаго изслѣдованія. Тѣмъ не менѣе удалось собрать извѣстное число довольно доказательныхъ цифръ.

Одна изъ лучшихъ статистикъ получилась въ Дамаунъ — португальскомъ владѣніи въ Индіи. Чума была занесена сюда изъ Бомбенъ въ 1897 году, и при этомъ было произведено большое число предохранительныхъ прививокъ.

По отчету Хавкина и Лајонса ¹⁾, на населеніе въ 8.230 чело-

¹⁾ Joint report on the epidemic of Plague in lower Damaun. Bombay, 1897.

вѣкъ, немного болѣе $\frac{1}{4}$ (2.177) были привиты, въ то время какъ большинство (6.033) не было предохранено.

Между первыми отъ чумы умерли всего 36, что составляетъ 1,6 ‰. Наоборотъ, изъ непривитыхъ умерло 1.482 человекъ, т. е. 24,6 ‰. По этимъ даннымъ прививки, слѣдовательно, въ 15 разъ уменьшили смертность. Нѣмецкая комиссія ¹⁾, въ числѣ которой были Кохъ и Гаффки, ѣздившая въ Дамаунъ, чтобы присутствовать на прививкахъ и убѣдиться въ ихъ значеніи, высказалась въ пользу метода Хавкина.

Англійская комиссія ²⁾ сдѣлала нѣсколько ограниченній относительно статистики Хавкина и Лаіонса (которые, между прочимъ, всю смертность вообще между непривитыми, приписываютъ чумѣ), но въ концѣ концовъ также признала полезность прививокъ въ Дамаунъ.

Свѣдѣнія, собранныя относительно прививокъ въ Ундгеръ, Гюбли и въ нѣкоторыхъ другихъ пунктахъ англійскихъ колоній въ Индіи, подтверждаютъ результаты, полученные въ Дамаунъ. Хотя эти статистическія данныя и не безупречны, но въ общемъ результатъ ихъ тѣмъ не менѣе поощрителенъ для дальнѣйшаго примѣненія прививокъ. Англійская колонія пришла къ тому выводу, что „прививки значительно уменьшаютъ вѣроятность заболѣваній чумой среди привитаго населенія, но это предохраненіе не абсолютно“ (I. с., стр. 81).

Продолжительность невоспримчивости, вызванной прививками Хавкина еще неизвѣстна. Судя по опытамъ съ животными—она не должна быть очень долговременной, но вѣроятно можетъ длиться въ теченіе нѣсколькихъ недѣль и даже мѣсяцевъ.

Прививки мертвыми бактеріями могутъ быть полезны въ извѣстныхъ случаяхъ, особенно когда приходится ограничить распространеніе уже существующей эпидеміи. Легкость приготовленія вакцины позволяетъ быстро имѣть большія количества послѣдней, достаточныя для иммунизированія всего городского населенія и даже цѣлыхъ областей. Но, такъ какъ при этомъ способѣ прививокъ иммунитетъ развивается только черезъ нѣсколько дней и такъ какъ впрыскиваніе даже мертвыхъ микробовъ могутъ быть очень вредны во время инкубационнаго періода чумы или непосредственно передъ зараженіемъ ею, то необходимо ограничиваться привитіемъ только тѣхъ людей, которые не находятся

¹⁾ Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamte. 1899, т. XVI, стр. 331.

²⁾ Indian plague commission 1901, chapt. IV.

въ близкомъ соприкосновеніи съ больными и не рискуютъ сразу заразиться ¹⁾).

Лустигъ и Галеотти ²⁾ описали другой способъ приготовленія античумныхъ вакцинъ, который можетъ быть примѣненъ, когда необходимо имѣть очень быстро большое количество ихъ. вмѣсто того, чтобы, какъ дѣлаетъ это Хавкинъ, давать культурамъ развиваться въ теченіе 5, 6 недѣль, названные итальянскіе ученые употребляютъ культуры растущія на агарѣ въ теченіе всего двухъ дней. Снявъ кокко-бациллы съ поверхности агара, ихъ обрабатываютъ слабой щелочью (0,75‰—1‰), чтобы растворить тѣла микробовъ. Это достигается иногда уже черезъ 20 минутъ, но часто не ранѣе какъ черезъ 1 часъ и болѣе. Однако соприкосновеніе микробовъ съ щелочью никоимъ образомъ не должно длиться болѣе 3 часовъ. Полученное слизистое вещество обрабатывается уксусной кислотой, дающей осадокъ. Послѣдній промывается и употребляется для прививокъ. Если привить его животнымъ въ большомъ количествѣ, то онъ вызываетъ у нихъ омертвленіе тканей, но въ слабыхъ дозахъ онъ хорошо выносится ими и иммунизируетъ ихъ противъ чумы. Человѣку достаточно привить 2,3 миллиграмма этого вещества, разведеннаго водою.

Этотъ нуклеинъ итальянскихъ ученыхъ очень мало примѣнялся для предохранительныхъ прививокъ человѣка въ Индіи. Но его въ большихъ размѣрахъ употребляютъ для прививки лошадей съ цѣлью получить античумный серумъ.

Серотеранія, какъ средство противъ чумы человѣка, была впервые введена Герсеномъ, Боррелемъ и Калметтомъ (l. c.). Они показали, что чувствительныя къ человѣческой чумѣ животныя могутъ быть вакцинированы и даже излѣчены отъ экспериментальной чумы. Съ тѣхъ поръ, въ институтъ Пастера, подъ руководствомъ Ру, энергично готовятъ античумные серумы. Послѣ нѣсколькихъ попытокъ, изъ которыхъ однѣ были очень поощрительны, а другія скорѣе нѣтъ, наконецъ получили серумъ, способный излѣчивать уже развившуюся и серьезную чуму. Такъ какъ мы здѣсь намѣренно не касаемся всего относящагося къ лѣченію, то ограничимся разсматриваніемъ античумнаго серума исключительно съ точки зрѣнія предохраненія отъ чумы.

Въ то время, какъ въ Индіи вакцинировали главнымъ обра-

¹⁾ Calmette, Rapport sur les vaccinations contre la peste. Comptes rendus du congrès International d'hygiène de Paris. 1900.

²⁾ Deutsche medic. Wochenschrift., 1897, стр. 227, 289.

зомъ убитыми культурами, въ Европѣ (во время эпидемій 1899 г. въ Опорто и 1900 года въ Гласговѣ) примѣняли преимущественно античумный серумъ. Во всѣхъ этихъ случаяхъ употребляли серумъ, приготовленный въ Пастеровскомъ институтѣ, такъ какъ онъ наиболѣе дѣятельный изъ всѣхъ до нынѣ существующихъ. Этотъ серумъ полученъ отъ лошадей, которымъ очень долго прививали чумныхъ бациллъ и токсины. Сначала прививаютъ кокко-бациллъ, убитыхъ нагрѣваніемъ до 70°. Прививки эти производятся въ вены, съ цѣлью избѣгнуть мѣстныхъ поврежденій, наблюдаемыхъ послѣ подкожныхъ прививокъ. Когда лошади приобрѣли невоспримчивость прививкой мертвыхъ микробовъ, то имъ начинаютъ прививать, также въ вены, маленькія количества живыхъ культуръ. Постепенно увеличиваютъ дозы послѣднихъ и наконецъ лошадь приобретаетъ прочный иммунитетъ. Его усиливаютъ впрыскиваніемъ продуктовъ культуры, фильтрованныхъ сквозь фильтръ Шамберлана.

Калметъ и Салимбени¹⁾ сдѣлали больше 600 предохранительныхъ прививокъ особамъ, подвергнутымъ чумной заразѣ въ Опорто. Это были врачи и персоналъ гигиеническихъ лабораторій, служащіе при перенесеніи больныхъ и мертвыхъ, семьи чумныхъ, члены французской колоніи и т. д. Всегда прививали по 5 куб. с. серума подъ кожу живота. Эти прививки вызывали иногда, какъ и вообще впрыскиваніе всякаго серума, сыпи и крапивную лихорадку. Изъ числа всѣхъ предохраненныхъ двое, несмотря на прививку, схватили чуму; это были несчастный врачъ Камера-Пестана и его ассистентъ. Первый умеръ отъ чумы, у второго же она была въ очень слабой формѣ. Изученіе этихъ случаевъ, также какъ и опыты съ животными показали, что невоспримчивость, вызванная античумнымъ серумомъ, наступаетъ тотчасъ послѣ прививки, но что она не продолжительна. По всей вѣроятности, она не длится болѣе 8, 10 и наибольше — 15 дней.

Результаты эти подтвердились въ Гласговѣ. Ванъ-Эрменгемъ²⁾, напечатавшій отчетъ объ этой эпидеміи, говоритъ, что болѣе 70 здоровымъ людямъ было привито по 10 к. с. серума подъ кожу живота. Черезъ 8 дней послѣ прививки, одинъ изъ нихъ схватилъ довольно легкую форму чумы; кромѣ того у одной женщины черезъ 9 дней развилась опухоль шейныхъ железъ, вызванная чумной палочкой. Оба выздоровѣли. Всѣ остальные не заболѣли, несмотря на то, что все время подвергались возмож-

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1899, т. XIII, стр. 902.

²⁾ Bulletin de l'Académie de Belgique 1900, 27 Octobre.

ности зараженія. Ванъ-Эрменгемъ предполагаетъ, что оба заболѣвшихъ были уже заражены до прививки.

Кромѣ того, по его наблюденіямъ, у вакцинированныхъ въ Глазговѣ часто наблюдались недомоганія вторичнаго происхожденія. Это случилось относительно самого Ванъ-Эрменгема, привившаго себѣ 10 к. с. предохранительнаго серума. Фактъ этотъ даже подалъ поводъ нѣкоторымъ нападкамъ на Пастеровскій Институтъ. Вотъ, что говоритъ самъ Ванъ-Эрменгенъ. Недомоганія послѣ продолжительныхъ прививокъ „были очень часты. Они наблюдались 33 раза на 72. Иногда они бывали даже довольно серьезны, такъ что возбуждали беспокойство среди окружающихъ. Я могъ бы точнѣйшимъ образомъ описать ихъ, такъ какъ самъ перенесъ такое недомоганіе, но оно нисколько не отличается отъ того, которое отъ времени до времени наблюдается послѣ прививки антидифтеритнаго серума и проходитъ, не оставляя ни малѣйшихъ послѣдствій“ (l. c. стр. 18).

Несмотря на эти неудобства и на необходимость быть часто возобновленными (каждые 10, 15 дней), противочумныя предохранительныя прививки въ нѣкоторыхъ случаяхъ совершенно показаны. Онѣ очень полезны на судахъ, гдѣ появилась зараза, въ лазаретахъ (какъ въ Фріулѣ, вслѣдствіе прихода въ Марсель парохода, арабскіе истопники котораго были заражены чумой), въ докахъ, въ складахъ и магазинахъ, гдѣ находятся товары, пришедшіе изъ зараженныхъ мѣстностей. Онѣ также должны быть примѣнены ко всѣмъ окружающимъ больного чумой, какъ въ госпиталяхъ, такъ и въ частныхъ жилищахъ. Однимъ словомъ, прививки серумомъ, благодаря своему быстрому иммунизирующему дѣйствию, должны примѣняться всюду, гдѣ грозитъ непосредственная и неизбѣжная опасность зараженія. При этихъ условіяхъ онѣ очень полезны для ограниченія эпидеміи.

Употребляемые до сихъ поръ способы вакцинаціи противъ чумы могутъ быть еще усовершенствованными.

Calmette и Salimbeni (l. c.) уже сообщили объ опытахъ на животныхъ, предпринятыхъ для изученія дѣйствія способа одновременныхъ прививокъ античумнаго серума и убитыхъ чумныхъ микробовъ. Но, даже и при настоящемъ своемъ состояніи, способы предохраненія организма противъ чумы очень благотѣльны для человѣчества.

XI. Прививка противъ **столбняка, или тетануса**. Столбнякъ не заразителенъ и не **можетъ** **страняться** въ видѣ

сыворотки, содержащие антитела к возбудителю болезни, не являются вакцинами, так как не содержат живых возбудителей. В сыворотках, содержащих антитела к возбудителю болезни, не происходит размножения возбудителя, поэтому они не являются вакцинами.

Вакцины, содержащие антитела к возбудителю болезни, называются сывороточными вакцинами. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью. Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных.

Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью.

Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью. Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью.

Известно, что сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью. Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью.

Таким образом, сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью. Сывороточные вакцины используются для профилактики болезней животных. Они содержат антитела к возбудителю болезни, которые были получены из сыворотки животного, переболевшего этой болезнью.

частью, смертельный столбнякъ. Такимъ образомъ онъ иногда наступаетъ послѣ кастраціи, ампутаціи хвоста, удаленія грибныхъ и другихъ опухолей, оперирования грыжи, и т. д. Съ другой стороны столбнякъ часто наблюдается у лошадей послѣ травмы ногъ или вообще нижнихъ частей конечностей, какъ пораненія гвоздями, уколовъ коноваловъ, натиранія и т. д.

Въ виду этого, Нокаръ ¹⁾ роздалъ ветеринарамъ около 70 литровъ антитетаническаго серума для предохраненія животныхъ. Большинству (лошадямъ, осламъ, муламъ, быкамъ, баранамъ и свиньямъ) дѣлали по двѣ прививки серума, на разстояніи 10—12 дней, по 20 к. с. крупнымъ животнымъ и по 6—10 к. с. баранамъ и свиньямъ.

Изъ 2.300 животныхъ, привитыхъ всего одинъ разъ тотчасъ послѣ операціи, ни одно не схватило столбняка. Изъ 400 животныхъ, привитыхъ послѣ случайныхъ поврежденій только по одному разу черезъ 1 день, 4 дня и дольше, столбнякомъ заболѣла всего одна лошадь. Она была уколота коноваломъ и привита черезъ пять дней послѣ этого пораненія. Но форма столбняка была слабая и она вскорѣ выздоровѣла. Въ тѣхъ же мѣстностяхъ, гдѣ получились эти столь блестящіе результаты, были многочисленныя случаи серьезнаго и смертельнаго столбняка между животными, оперированными или пораненными, но не привитыми серумомъ.

Въ виду изложенныхъ фактовъ понятно, что ветеринары вскорѣ стали въ большихъ размѣрахъ примѣнять эти прививки и быстро распространили ихъ. Спросъ на антитетаническія вакцины увеличивается ежегодно. Такъ изъ Парижскаго Пастеровскаго Института въ 1896 г. было разослано всего 1.511 флаконовъ по 10 кс. въ каждомъ; въ 1898 — число это увеличилось до 24.959, а въ 1900 — оно превзошло 43.000.

И такъ, дѣйствительность антитетаническаго серума какъ предохранительнаго средства — несомнѣнна. Не слѣдуетъ однако забывать, что предохраненіе нисколько не исключаетъ необходимости леченія самихъ ранъ. Ихъ надо тщательно очищать антисептическимъ образомъ: постороннія тѣла непременно слѣдуетъ удалять, потому-что иначе присутствіе тетаническихъ споръ могло бы вызвать послѣдующее заболѣваніе, послѣ исчезновенія вре-

¹⁾ Bulletin de l'Académie de Médecine 1895, т. XXXIV, 22 Octobre стр. 407. Id. 1897, XXXVIII, 27 Juil., стр. 109. Отчетъ 12-го Международнаго медицинскаго конгресса въ Москвѣ, 1897, т. III, стр. 244.

менного иммунитета, произведеннаго серумомъ. Въ настоящее время начинаютъ дѣлать предохранительныя прививки тоже и людямъ, подвергающимся опасности схватить столбнякъ. Велосипедистамъ часто случается при паденіи загрязнить свои пораненія землею, навозомъ или другими веществами, могущими содержать тетаническія споры. Въ этихъ случаяхъ, какъ и во всѣхъ подобныхъ имъ, слѣдуетъ примѣнять антитетаническія прививки. Отъ времени до времени въ Пастеровскій Институтъ уже приходятъ прививаться люди, поранившіеся такимъ образомъ. Нѣкоторые хирурги и врачи также приняли привычку вакцинировать противъ тетауса своихъ больныхъ, съ ранами, загрязненными землею или навозомъ.

Всѣ подобные случаи, извѣстные намъ, имѣли вполне хорошія исходы.

XII. Предохранительныя прививки противъ дифтерита часто являлись спорнымъ вопросомъ со времени открытія антидифтеритнаго серума и его примѣненія въ практикѣ. Особенно въ первые годы его употребленія появлялось много работъ за и противъ примѣненія его какъ предохранительной мѣры отъ дифтерита. Постепенно полемика улеглась и въ настоящее время только очень немногіе еще возражаютъ противъ антидифтеритныхъ прививокъ.

Антидифтеритный серумъ былъ открытъ въ 1890 году Берингомъ и его сотрудникомъ Китазато. Они показали его нейтрализующее дѣйствіе противъ дифтеритнаго токсина (на лабораторныхъ животныхъ). Черезъ нѣкоторое время Берингъ началъ примѣнять свой серумъ къ леченію дифтерита, но первые результаты были далеко не удовлетворительны. Берингъ убѣдился въ томъ, что надо было употреблять гораздо болѣе дѣятельные серумы. Тогда онъ, вмѣстѣ съ Эрлихомъ, принялся за рѣшеніе этой задачи въ Берлинскомъ Институтѣ инфекціонныхъ болѣзней. Въ сотрудничествѣ съ нѣсколькими учеными, изъ которыхъ я долженъ назвать Вернике, Вассермана и Коссея — имъ удалось получить гораздо болѣе удовлетворительные результаты относительно антитоксической силы серумовъ и ихъ лечебнаго дѣйствія при дифтеритѣ дѣтей.

Одновременно Ру принялся за изученіе этого вопроса въ Парижѣ съ помощью Мартэна и Шаллю. Они приготовили очень дѣятельные для того времени сыворотки и съ большимъ успѣхомъ привили ими болѣе 300 дифтеритныхъ.

Съ 1894 г. серумъ распространился во всѣхъ странахъ. Тогда стали дѣлать попытки примѣненія его къ предохраненію здоровыхъ дѣтей, подверженныхъ зараженію дифтеритомъ.

Такъ какъ надо было имѣть большіе запасы антидифтеритнаго серума, то для доставленія его выбрали лошадь.

Серумъ готовятъ, впрыскивая этому животному повторныя дозы токсина, выдѣляемаго дифтеритнымъ бацилломъ. Такимъ образомъ полученные серумы сначала изслѣдовали съ точки зрѣнія ихъ предохранительнаго, антитоксичнаго и лечебнаго дѣйствія на морскихъ свинкахъ, весьма чувствительныхъ къ дифтериту.

Вскорѣ стало однако необходимымъ найти какое нибудь точное средство для опредѣленія силы серума. Берингъ и Вернике сначала приняли мѣриломъ количество граммовъ морской свинки, могущихъ быть предохраненными 1 граммомъ серума.

Позднѣ Берингъ ¹⁾ ввелъ понятіе о „нормальномъ серумѣ“. Онъ назвалъ таковымъ серумъ, 0,1 куб. с. котораго, смѣшанная съ 10 смертельными дозами дифтеритнаго токсина, предохраняла морскую свинку, вѣсомъ въ 300—400 граммовъ, отъ всякихъ симптомовъ дифтерита. Эрлихъ ²⁾ слѣдующимъ образомъ дополнилъ этотъ методъ: во флаконы, заключающіе по 10 смертельныхъ дозъ образцоваго токсина, прибавляютъ различныя количества серума. Всѣ эти смѣси подводятъ къ общему объему въ 4 к. с. прибавленіемъ физиологическаго раствора поваренной соли и тотчасъ впрыскиваютъ ихъ подъ кожу нѣсколькимъ морскимъ свинкамъ. Если 0,1 к. с. серума вполне нейтрализуетъ 10 смертельныхъ дозъ токсина, то за этимъ серумомъ остается его названіе „нормальнаго“. Если же оказывается, что уже 0,05 имѣютъ это дѣйствіе, то такой серумъ называютъ „двойнымъ нормальнымъ“. Если 0,001 к. с. обнаруживаютъ это дѣйствіе, то серумъ опредѣляется „стократнымъ нормальнымъ“ и т. д.

Одинъ кубическій сантиметръ нормальнаго серума (нейтрализующій 100 смертельныхъ дозъ образцоваго токсина) составляетъ „иммунизирующую единицу“ (Immunisirungseinheit)—I. E. Эрлиха. Но такъ какъ оказалось, что токсины, даже сохраненные при наилучшихъ условіяхъ, болѣе или менѣе теряютъ свое токсическое дѣйствіе, то Эрлихъ видоизмѣнилъ свое опредѣленіе серумовъ.

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift 1893, стр. 390.

²⁾ Ehrlich, Kossel и Wassermann Deutsche med. Wochenschrift, 1894, стр. 353. Ehrlich, Klinisches Jahrbuch 1897, т. VI.

Онъ пользуется высушеннымъ антидифтеритнымъ образцовымъ серумомъ, гораздо болѣе прочнымъ чѣмъ токсинъ. Изъ него готовятъ растворы, съ которыми и сравниваютъ, для опредѣленія ихъ, другіе серумы. Эрлихъ далъ подробныя указанія для полученія точныхъ результатовъ.

Въ Пастеровскомъ институтѣ приняли методу Эрлиха, но ее дополняютъ еще другой пробой дѣятельности антидифтеритныхъ серумовъ, приближающейся къ прежнему способу Беринга. Морскимъ свинкамъ впрыскиваютъ подъ кожу различныя дозы серума, силу котораго хотятъ опредѣлить. 24 часа послѣ этого, имъ прививаютъ живыхъ дифтеритныхъ бациллъ, убивающихъ свидѣтеля черезъ 30 часовъ. Такимъ образомъ опредѣляютъ предохранительную способность серумовъ по отношенію къ вѣсу животнаго.

Такъ, говоря, что серумъ дѣятеленъ въ 0,0010 долѣ, —имѣется въ виду, что онъ предохраняетъ отъ дифтерита въ дозѣ, равной 0,0001 вѣса привитой свинки.

Вначалѣ думали, что измѣренная такимъ образомъ предохранительная способность сравнима съ антитоксической способностью, опредѣленной по методу Эрлиха. Но такъ какъ опредѣленія, полученныя каждымъ изъ этихъ двухъ способовъ, часто значительно отличались другъ отъ друга, то въ Пастеровскомъ Институтѣ къ серумамъ, употребляемымъ въ практикѣ, стали примѣнять одновременно оба метода.

Это привело къ слѣдующему выводу, изложенному Ру¹⁾ въ отчетѣ, сообщенномъ въ 1902 году на международномъ гигиеническомъ конгрессѣ въ Парижѣ. Серумъ, имѣющій очень сильную предохранительную способность противъ живыхъ дифтеритныхъ бациллъ, можетъ быть только слабо антитоксичнымъ и наоборотъ. Результатъ этотъ объясняется тѣмъ, что антидифтеритные серумы-жидкости очень сложнаго состава, съ различными свойствами, весьма измѣнчивыми и затемняющими другъ друга.

Мадридскій международный конгрессъ 1898 года назначилъ особую комиссію для установленія одного общаго способа измѣренія серумовъ во всѣхъ странахъ. Но вопросъ этотъ не былъ еще рѣшенъ къ Парижскому конгрессу 1900 года. Хотя между представителями различныхъ способовъ и произошелъ обмѣнъ мыслей, тѣмъ не менѣе, при примѣненіи ими общаго способа, результаты, полученные разными изслѣдователями въ разныхъ мѣст-

¹⁾ Comptes rendus du X Congrès International d'hygiène et de démographie. Paris 1900.

ностяхъ, оказались на столько различными, что не позволили прийти къ соглашенію. Очевидно, вопросъ этотъ очень сложенъ. Серумы пробуются на живыхъ существахъ, далеко не представляющихъ постоянства химическихъ реактивовъ. Очень можетъ быть, что условія жизни и породы однихъ и тѣхъ же видовъ животныхъ въ различныхъ странахъ уже сами по себѣ могутъ обуславливать разницу полученныхъ результатовъ.

Во всякомъ случаѣ объединеніе измѣреній серумовъ до сихъ поръ не удалось и нельзя предвидѣть, когда получатся лучшіе результаты.

Изъ всего этого можно вывести, что стремленіе достигнуть слишкомъ большой точности въ опредѣленіи силы серумовъ было преувеличено. Надо стремиться къ достиженію насколько возможно хорошихъ результатовъ въ примѣненіи антидифтеритнаго серума, а для этого надо впрыскивать скорѣе болѣе сильныя дозы, чѣмъ всѣ тѣ, которыя устанавливаются какими бы то ни было способами измѣренія. Этому правилу и стараются елико возможно слѣдовать въ Пастеровскомъ Институтѣ.

Что же касается вакцинированія здоровыхъ, но особенно подвергающихся заразѣ людей, то вопросъ этотъ рѣшенъ въ положительномъ смыслѣ.

Съ первыхъ-же попытокъ леченія дифтерита специфическимъ серумомъ, выяснилась и необходимость предохранять дѣтей, находящихся въ соприкосновеніи съ больными. Имъ впрыскивали для этого маленькія дозы серума. Первые результаты, сообщенныя Ру на международномъ конгрессѣ Буда-Пешта въ 1894 г., были очень поощрительны. Поэтому старались насколько возможно болѣе распространять вакцинированіе антидифтеритнымъ серумомъ. Уже въ 1895 году были собраны довольно значительныя данныя, такъ что многіе изслѣдователи, изъ которыхъ назовемъ Тордэ ¹⁾ въ Буда-Пештѣ, Курта ²⁾ въ Бременѣ и Рубенса ³⁾ въ Гелзенкирхенѣ — могли представить многочисленныя и благоприятныя статистическія свѣдѣнія. Но, нѣсколько позже, смертный случай въ семьѣ очень извѣстнаго Берлинскаго врача Лангерганца ⁴⁾, возбудилъ жестокою полемику и настоящую кампанію противъ антидифтеритной сыворотки. Сынъ Лангерганца, двухлѣтній, вполне здоровый ребенокъ былъ привитъ

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift 1895, стр. 408.

²⁾ Id., стр. 426, 443, 464.

³⁾ Id., стр. 758.

⁴⁾ Berliner. Klin. Wochenschrift 1896, стр. 602.

маленькой дозой (1,2 к. с.) серума, послѣ чего вскорѣ умеръ (черезъ $\frac{1}{4}$ часа приблизительно) съ признаками удушенія. Вскрытіе, произведенное Штрассманомъ ¹⁾ показало, что смерть наступила вслѣдствіе удушенія, вызваннаго тѣмъ, что пищевыя частицы попали въ дыхательное горло во время рвоты. Изслѣдованіе серума, употребленнаго для прививки, не обнаружило ни токсичности, ни загрязненія микробами. Тѣмъ не менѣе продолжали настаивать на томъ, что ребенокъ умеръ отъ серума и что употребленіе его въ человѣческой практикѣ весьма опасно. Присоединяясь къ возбужденнымъ толкамъ, Готштейнъ ²⁾ опубликовалъ цѣлый обвинительный актъ противъ прививокъ антидифтеритнаго серума. Изъ литературы всего земного шара ему удалось набрать 4 смертныхъ случая, наступившихъ черезъ нѣкоторое время послѣ прививки здоровымъ дѣтямъ антидифтеритнаго серума. Достаточно прочесть описаніе этихъ случаевъ, чтобы убѣдиться, что они ни коимъ образомъ не зависятъ отъ серума. Смертельный исходъ ихъ гораздо скорѣе объясняется дѣйствіемъ стрептококка.

Слабость этого обвинительнаго акта значительно способствовала успокоенію умовъ. Въ сентябрѣ того-же 1896 г. Френкель ³⁾ представилъ въ публичномъ засѣданіи собранія нѣмецкаго гигиеническаго общества вполне благоприятный предварительный обзоръ предохранительныхъ прививокъ противъ дифтерита.

„Изъ всѣхъ собранныхъ данныхъ вытекаетъ, что почти невозможно сомнѣваться въ дѣйствительности иммунизирующаго дѣйствія антидифтеритнаго серума. Мы можемъ, слѣдовательно, съ увѣренностью утверждать, что находимся на хорошемъ пути, который приведетъ насъ къ важнымъ и существеннымъ результатамъ“. Этотъ столь благоприятный отзывъ отчасти обязанъ пробнымъ прививкамъ, произведеннымъ въ клиникѣ Гейбнера въ Берлинѣ ⁴⁾.

Сначала довольствовались предохранять однихъ больныхъ, находящихся въ непосредственномъ сосѣдствѣ съ дифтеритными дѣтьми. Но, благодаря полученнымъ результатамъ, рѣшили (съ января 1896 г.) прививать всѣхъ дѣтей, поступающихъ въ эту

¹⁾ Berliner Klin. Wochenschrift, 1896, стр. 516.

²⁾ Therapeutische Monatsh. 1896.

³⁾ Deutsche Vierteljahrschrift f. öffentliche Gesundheitspflege, 1897, т. XXIX, Heft. I.

⁴⁾ Отчетъ Лёра Jahrbuch für Kinderheilkunde 1896, т. XLIII, стр. 67.

клинику. Въ теченіе перваго періода еще произошло нѣсколько случаевъ зараженія дифтеритомъ въ самой больницѣ. Но съ тѣхъ поръ, какъ ввели систематическія и общія прививки, эти случаи совершенно прекратились.

Иммунитетъ у дѣтей продолжался въ теченіе 3, 4 недѣль. Послѣ этого промежутка времени нѣкоторые заболѣли дифтеритомъ. Но стоило возобновить прививки, чтобы прекратить всѣ случаи дифтерита въ палатѣ Гейбнера. Подобныя же опредѣленные и благопріятныя результаты были получены въ дѣтскомъ скарлатинномъ отдѣленіи.

Впрыскивали различныя количества серума, но, большею частью, 1 куб. с., заключающій отъ 200 до 250 I. E. (иммунизирующихъ единицъ Эрлиха). Серумъ былъ всегда безвреденъ, исключая случаевъ, когда вызывалъ болѣе или менѣе распространенную крапивную сыпь. Последняя наблюдалась 20 разъ на 460 прививокъ, что составляетъ 4,34%. Количество впрыснутаго серума не находилось въ соотношеніи съ этимъ осложненіемъ. Цифры, сообщенныя Лёромъ, показываютъ, что самыя большія дозы серума вызывали сыпь не чаще минимальныхъ: такъ, изъ 117 случаевъ прививки всего по 1 к. с., въ 5 случаяхъ наблюдалась сыпь, что составляетъ 4,27%. И такъ, надежда уменьшить число этихъ случаевъ уменьшеніемъ количества впрыснутаго серума не осуществилась. Фактъ этотъ подтверждаетъ сказанное относительно преувеличеній въ точности измѣренія серумовъ.

Если-бы было установлено, что малыя количества ихъ, богатая антитоксинами, рѣже вызываютъ крапивную сыпь, чѣмъ большія дозы, было-бы конечно очень важно употреблять для прививокъ серумы, заключающіе большое количество иммунизирующихъ единицъ. Можетъ быть даже сыворотки съ сильной антимицробной и болѣе слабой антитоксичной способностью были-бы полезнѣе для предохранительныхъ прививокъ. Это могли-бы выяснитъ одни только новыя изслѣдованія въ этомъ направленіи.

Въ 1896 году антидифтеритныя прививки были прекращены въ палатѣ Гейбнера, но новая вспышка дифтерита принудила возобновить ихъ въ 1897 г. ¹⁾ Было привито 500 дѣтей 200-ми иммунизирующихъ единицъ каждое. За этимъ не послѣдовало ни одного случая дифтерита, а сыпи были рѣдки и слабы.

На казанскомъ конгрессѣ русскихъ врачей 1896 года, Высотскій сообщилъ результаты 2.185 прививокъ, давшихъ 1,3% забо-

¹⁾ Slawyk. Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898, стр. 35.

лѣванія, т. е. очень слабую цифру. Хорошо извѣстный дѣтскій врачъ Раухфусъ ¹⁾, приводя эти цифры, собралъ нѣсколько другихъ благопріятныхъ данныхъ относительно предохранительныхъ прививокъ антидифтеритнымъ серумомъ. По свѣдѣніямъ Успенскаго ²⁾, въ Воронежской губерніи на 738 прививокъ было всего 2,2% дифтеритныхъ случаевъ. Этотъ результатъ также весьма благопріятенъ, особенно въ виду значительной распространенности дифтерита въ этой мѣстности. Въ Подольской губерніи въ 1895 г. на 537 привитыхъ дѣтей — было всего 4 дифтеритныхъ случая, т. е. 0,74% смертности. Повидимому, менѣе хорошіе результаты представляетъ Херсонская губернія ³⁾, одинъ изъ наиболѣе сильныхъ дифтеритныхъ очаговъ южной Россіи. На 453 предохраненныхъ дѣтей тоже заболѣло 21 (т. е. 4,6%) и изъ нихъ умерло пятеро. Но ближайшее изученіе этой статистики показываетъ, что полученные результаты далеко не неблагопріятны. Предохранительныя прививки дѣлались всего по одному разу, въ довольно слабыхъ дозахъ. Тѣмъ не менѣе многіе случаи дифтерита развились только черезъ долгое время, до 9 мѣсяцевъ послѣ прививки. Извѣстно-же, что послѣднія, несмотря на свою дѣйствительность, иммунизируютъ на короткое время, не болѣе нѣсколькихъ недѣль. Изъ пяти-же смертельныхъ случаевъ — 4 наступили черезъ 2, 4½, 6 и 9½ мѣсяцевъ послѣ предохранительныхъ прививокъ. Поэтому ихъ невозможно признать говорящими противъ дѣйствительности серума. Только пятый случай наступилъ вскорѣ (15 дней) послѣ прививки; но въ немъ было привито всего 150 иммунизирующихъ единицъ.

Подробное изученіе другихъ примѣровъ антидифтеритныхъ прививокъ въ Херсонской губерніи приводитъ къ наилучшимъ результатамъ. Такъ, на 90 дѣтей, привитыхъ Векеромъ ⁴⁾ въ Елизаветградскомъ уѣздѣ, ни одинъ не заразился дифтеритомъ. Это тѣмъ болѣе замѣчательно, что „во время прививокъ въ тѣхъ-же семьяхъ было 14 случаевъ дифтерита и, слѣдовательно, подверженность зараженію была значительна“.

Все увеличивающееся распространеніе антидифтеритнаго серума какъ лечебнаго средства привело также и къ болѣе значительному употребленію его какъ предохранительной мѣры. Такъ,

¹⁾ Успѣхи въ примѣненіи антидифтеритнаго серума. С.-Петербургъ, стр. 105.

²⁾ „Врачъ“, 1900 г., стр. 1178.

³⁾ Медицинская хроника Херсонской губерніи 1896 г., № 5, стр. 160.

⁴⁾ Id. 1896, № 19, стр. 743.

въ тѣхъ странахъ, гдѣ дифтеритъ эндемиченъ, дѣлають въ большихъ размѣрахъ предохранительныя прививки. Такимъ примѣромъ служить Россія, представляющая одинъ изъ самыхъ большихъ очаговъ дифтерита.

Недавно, по поводу вспышки сильной эпидеміи дифтерита въ Парижѣ, вновь былъ поднятъ вопросъ объ антидифтеритныхъ прививкахъ. Онъ подробно разбирался въ обществѣ больничныхъ и дѣтскихъ врачей. Вуазанъ и Гинонъ ¹⁾ сообщили исторію больничной эпидеміи въ дѣтской палатѣ идиотовъ въ Салпетриерѣ. „Серотерапія дала въ этомъ случаѣ необыкновенно благопріятные результаты и оказалась вполне безвредной“. Дѣтямъ свыше 10 лѣтъ прививали по 10 к. с. серума, а ниже этого возраста— по 6 к. с.

Эта мѣра привела къ замедленію и прекращенію эпидеміи. Иммуитетъ послѣ 1 прививки длился въ теченіе 2—3 недѣль и рѣдкіе случаи дифтерита между привитыми были очень слабы. Высыпи и другія осложненія послѣ прививокъ были совершенно незначительны, такъ что предохранительныя прививки вполне оправдали свое назначеніе. Между присутствующими врачами — нѣсколько высказались противъ прививокъ и даже еще разъ были упомянуты случаи ребенка Лангерганца, несомнѣнно умершаго не отъ серума. Конечно, въ семьяхъ, гдѣ надзоръ за дѣтьми очень строгъ и гдѣ противъ дифтерита сразу могутъ быть приняты мѣры,—можно обойтись безъ предварительныхъ предохранительныхъ прививокъ. Но эти благопріятныя условія рѣдко осуществимы въ практикѣ и потому очень полезно помощью серума помѣшать развитію болѣзни.

Неттеръ ²⁾ сообщилъ обществу дѣтскихъ врачей отчетъ 32,484 случаевъ профилактическихъ прививокъ антидифтеритнаго серума. Изъ нихъ въ 192 случаяхъ тѣмъ не менѣе послѣдовало заболѣваніе, что составляетъ 6%. Но сюда были присчитаны всѣ случаи заболѣванія до 30 дней послѣ прививки. Между тѣмъ иммуитетъ часто бываетъ менѣе продолжительнымъ и болѣе или менѣе прекращается уже за 20, а иногда 15 дней послѣ прививки. Самъ Неттеръ широко примѣняетъ антидифтеритныя прививки. Онъ

¹⁾ Bulletins et mémoires de la Soc. des Hopitaux de Paris, 1901, 55.

²⁾ Bulletin de la Soc. de Pédiatrie de Paris, 1901, Mai, Juni.

Неттеръ собралъ большое число наблюденій, взятыхъ изъ европейской и американской мед. литературы и присоединилъ свои личныя наблюденія.

Всѣ эти данныя говорятъ въ пользу прививокъ антидифтеритнымъ серумомъ.

обыкновенно предлагает родителям или сразу сделать их, или прибегнуть предварительно к бактериологическому исследованию горла еще не заболевших детей. Первый способ предпочтительнее. По последним данным, любезно сообщенным мнѣ Неттеромъ, на 152 ребенка (распределенныхъ въ 50 семьяхъ), изъ которыхъ 99 были предварительно вакцинированы,—ни одинъ не заболѣлъ. Въ то-же время въ 39 другихъ семьяхъ, гдѣ дети не были привиты, произошло 52 заболѣванія съ 10 смертельными исходами.

Многіе Парижскіе практикующіе врачи точно также высказались за прививки серумомъ. Рааборъ этого вопроса въ засѣданіи 11 іюня 1901 г. педиатрическаго общества закончился выраженіемъ слѣдующаго мнѣнія: „Педиатрическое общество утверждаетъ, что предохранительныя прививки не представляютъ никакой серьезной опасности и вызываютъ значительную невосприимчивость, длящуюся нѣсколько недѣль. Поэтому оно совѣтуетъ прибѣгать къ этимъ прививкамъ во всѣхъ случаяхъ скопленія детей и въ семьяхъ, гдѣ не можетъ быть примененъ научный надзоръ“.

Громадное количество накопленнаго по этому вопросу материала доказываетъ несомнѣнную пользу прививокъ антидифтеритнаго серума.

Общій обзоръ результатовъ, достигнутыхъ прививками въ 12-ти вышеизложенныхъ болѣзняхъ человека и животныхъ, не имѣетъ претензіи служить читателю подробнымъ руководствомъ къ профилактической практикѣ.

Мы хотѣли только собрать въ одной главѣ главныя данныя относительно этого важнаго вопроса для того, чтобы отмѣтить достигнутый прогрессъ, и въ то-же время показать, что научное исследование иммунитета тѣсно связано съ практическимъ применениемъ. Очевидно, что конечная цѣль еще не достигнута. Существуетъ еще большое число заразныхъ болѣзней, къ которымъ прививки не применимы.

Тѣмъ не менѣе несомнѣнно, что для дальнѣйшаго изученія пока еще неразрѣшенныхъ задачъ, надо слѣдовать по пути, уже приведшему къ столькимъ важнымъ и полезнымъ результатамъ.

Глава XVI.

Историческій очеркъ нашихъ знаній объ иммунитетѣ.

Способы предохраненія противъ змѣйнаго яда и противъ воспаления легкихъ рогатаго скота у дикихъ народовъ.—Вариолизація и оспопрививаніе.— Открытіе ослабленія вирусовъ и прививокъ ослабленными микробами.— Теорія истощенія среды, какъ причина пріобрѣтенной невосприимчивости.— Теорія веществъ, мѣшающихъ размноженію микробовъ въ невосприимчивомъ организмѣ.— Теорія локализациі невосприимчивости.— Теорія приспособленія клѣтокъ предохраненнаго организма.

Наблюденія присутствія микробовъ въ бѣлыхъ кровяныхъ шарикахъ.— Исторія фагоцитоза и теоріи фагоцитовъ.— Многочисленныя нападенія на эту теорію.— Теорія бактерициднаго свойства жидкостей.— Теорія антитоксической способности жидкостей.— Виѣклѣточное разрушеніе микробовъ.— Аналогія между бактериолизомъ и гемолизомъ.— Теорія боковыхъ цѣпей. Успѣхи фагоцитарной теоріи.— Попытка согласить ее съ гуморальной теоріей.— Современное положеніе вопроса невосприимчивости.

Такъ какъ предохраненіе противъ болѣзней есть одинъ изъ наиболѣе важныхъ вопросовъ, занимающихъ человѣчество, то совершенно естественно, что ему съ отдаленныхъ временъ было посвящено величайшее вниманіе. Поэтому мы видимъ, что начиная отъ примитивныхъ народовъ, простолюдія, врачей, законодателей и кончая самыми утонченными учеными—всѣ принимаютъ участіе въ разрѣшеніи вопроса невосприимчивости противъ отравленій и зараженій.

Первые источники этого вопроса такъ отдалены, что исторія никогда не сможетъ открыть ихъ. Громадное общее распространеніе нѣсколькихъ способовъ предохраненія человѣка и скота отъ нѣкоторыхъ болѣзней, вполне доказываетъ давность ихъ.

Частое присутствіе ядовитыхъ змѣй во многихъ странахъ всеяло ужасъ къ этимъ животнымъ, а послѣдній привелъ къ

изысканію способовъ борьбы противъ отравленія, вызваннаго ихъ укусомъ. И, дѣйствительно, оказывается, что много первобытныхъ народовъ употребляютъ различные способы предохраненія организма противъ дѣйствія змѣйнаго яда. Португальскій полковникъ Серпа-Пинто ¹⁾ рассказываетъ въ письмѣ, адресованномъ Аббади, тотъ способъ, посредствомъ котораго онъ былъ предохраненъ Ватуасами—туземцами восточнаго Африканскаго побережья. Эти дикари выжимаютъ змѣинный ядъ и приготавливаютъ изъ него, помощью растительныхъ веществъ, клейкое, бурое тѣсто, которое они вводятъ въ надрѣзы, сдѣланные въ кожѣ. Операция эта очень болѣзненна и вызываетъ опухоль, дующую въ теченіе цѣлой недѣли.

Ватуасы утверждаютъ, что способъ этотъ устанавливаетъ вѣрный иммунитетъ противъ змѣйнаго яда. Серпа-Пинто никогда не былъ укушенъ змѣею, но вскорѣ послѣ своей прививки онъ былъ безнаказанно ужаленъ скорпіономъ на Сешелскихъ островахъ. Результатъ этотъ подтверждаетъ увѣренія Ватуасовъ, такъ какъ установлено, что прививки противъ змѣйнаго яда также дѣйствительны и противъ укуса скорпіоновъ. Черезъ десять лѣтъ Серпа-Пинто былъ ужаленъ другимъ скорпіономъ и такъ сильно заболѣлъ, что въ теченіе восьми дней думалъ, что умретъ или, по крайней мѣрѣ, лишится руки. Это показываетъ, что онъ не обладалъ естественной невосприимчивостью. Безобидность перваго укуса слѣдовательно, зависѣла отъ прививки, дѣйствіе которой совершенно исчезло черезъ десять лѣтъ.

Другой способъ предохраненія первобытныхъ народовъ относится къ повальному воспаленію легкихъ рогатаго скота. Рошбрюи ²⁾ указываетъ на то, что у Мавровъ и Пуловъ Сенегамбіи существуетъ „привычка, происхождение которой теряется во мракѣ временъ“, и которая состоитъ въ прививкѣ своимъ стадамъ рогатаго скота вируса повальнаго воспаленія легкихъ. „Въ легкое быка, погибшаго отъ этой болѣзни, погружаютъ кончикъ ножа первобытной формы, или-же кинжала; затѣмъ дѣлаютъ надрѣзь подносовой области, позволяющій вирусу проникнуть подъ кожу здоровыхъ животныхъ. Опытъ показалъ выгоду этого способа предохраненія“.

Въ Европѣ предохраненіе рогатаго скота вирусомъ повальнаго воспаленія легкихъ извѣстно, конечно, болѣе вѣка тому назадъ.

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences. 1896, т. CXXII, стр. 441.

²⁾ Id. 1885, Г. . С стр. 659.

Дѣйствительно, въ статьѣ, напечатанной въ 1773 году въ Бернѣ ¹⁾, рѣчь идетъ о предохраненіи рогатаго скота, какъ о средствѣ помѣшать распространенію болѣзни въ Англіи и Голландіи, болѣзни, противъ которой всѣ лекарства оказались недѣйствительными.

Прививки оспеннаго вируса здоровымъ людямъ относятся къ той-же категоріи, какъ и прививки вируса поварьянаго воспаленія легкихъ здоровому рогатому скоту, и также представляютъ очень распространенный и давній способъ. Китайцы ²⁾ утверждаютъ, что способъ предохраненія противъ оспы извѣстенъ имъ съ начала 11-го вѣка. У нихъ, такъ-же какъ и у Сіамцевъ, вводятъ оспенные струпы въ носъ. Въ Персіи варіолизація практикуется хирургами и служащими въ баняхъ; они вводятъ порошокъ изъ оспенныхъ струповъ въ ссадины кожи. Ашанти прививаютъ оспенный вирусъ въ семи мѣстахъ, на рукахъ и на ногахъ. По разсказу Тимони, греческаго врача, практиковавшаго въ Константинополѣ въ первой половинѣ 18-го вѣка, — Черкесы и Грузины, желая сохранить красоту своихъ дочерей, укалывали ихъ въ различныя мѣста кожи иглами, смоченными въ оспенный вирусъ. Всѣмъ извѣстно что леди Монтэгю въ ту-же эпоху, въ 1721 году, привезла въ Европу, именно изъ Константинополя, — „греческій способъ“. Онъ заключался въ прививкѣ содержимаго оспенной пустулы, съ цѣлью вызвать легкую форму оспы, которая предохраняла бы привитыхъ особъ отъ тяжелой формы. Этотъ способъ очень сильно распространился въ Европѣ въ теченіе второй половины 18-го вѣка; но такъ какъ онъ представлялъ серьезныя неудобства, то пытались устранять ихъ различными лекарствами. Послѣднія однако оказались совершенно недѣйствительными и потому возникла потребность замѣнить варіолизацію другимъ, болѣе безобиднымъ способомъ.

Утверждаютъ ³⁾, что въ Белуджистанѣ съ незапамятныхъ временъ былъ распространенъ обычай заставлять дѣтей, пораненныхъ въ руки, доить коровъ, больныхъ коровьей оспой (cowpox). Это доставляло дѣтямъ невосприимчивость къ оспѣ. Несомнѣнно, что понятіе о предохранительной способности коровьей оспы было распространено среди скотоводовъ и молочныхъ хозяевъ нѣкоторыхъ областей Европы, а именно въ Англіи, во Франціи

¹⁾ Статья эта была перепечатана въ „*Récueil de médecine vétérinaire*“ 1886, стр. 624.

²⁾ Barthels. *Die Medicin der Naturvölker*. Leipzig. 1883, стр. 1289
Pagel. *Einführung in die Geschichte der Medicin*. Berlin. 1898, стр. 313.

³⁾ Haeser, *Geschichte der Medicin*. т. II, стр. 1075.

и въ Германіи. Утверждаютъ, что въ своей родинѣ, въ Глучестершайрѣ, Эдуардъ Дженнеръ научился отъ крестьянъ тому что соприкосновеніе съ коровьей оспой предохраняетъ противъ оспы. Будучи очень умнымъ и образованнымъ, онъ взялся провѣрить это мнѣніе экспериментальнымъ методомъ. Показавъ многочисленными опытами, что прививка оспеннаго вируса особамъ, вакцинированнымъ коровьей оспой (cowpox), оставалась безъ послѣдствій, онъ сталъ великимъ распространителемъ новаго способа. Онъ разработывалъ этотъ вопросъ въ теченіе 20 лѣтъ и рѣшился напечатать свои изслѣдованія (въ 1795 г.), только вполнѣ удостовѣрившись въ большой полезности предохранительныхъ прививокъ коровьей оспой. Открытіе Дженнера вызвало сначала сильныя возраженія, но вскорѣ способъ его былъ провѣренъ во Франціи и въ нѣсколькихъ другихъ странахъ и не замедлилъ стать общераспространеннымъ.

Когда Пастеръ сталъ изучать заразныя болѣзни въ ихъ связи съ микробами, ему тотчасъ пришла мысль воспользоваться открытіемъ этихъ болѣзнетворныхъ существъ для борьбы съ инфекціями. Онъ изучилъ работу Дженнера для того, чтобы вывести изъ нея какія-нибудь указанія, способныя навести его на правильный путь. Онъ далъ своимъ сотрудникамъ выполнить цѣлый рядъ опытовъ съ цѣлью предохранить организмъ отъ заразныхъ микробовъ. Во время этой трудной и оригинальной работы случайность облегчила его задачу. Вернувшись послѣ каникулъ въ 1878 году, Пастеръ¹⁾ и его сотрудники Ру и Шамберланъ хотѣли возобновить свои опыты относительно куриной холеры и нашли, къ своему великому удивленію, что микробъ этой болѣзни, обыкновенно столь губительный, оказался безвреднымъ. Куры, привитыя дозами, гораздо большими, чѣмъ смертельныя, оставались совершенно невредимыми. Подготовленный своими прежними свѣдѣніями и постоянными размышленіями относительно предохранянія отъ заразныхъ болѣзней, Пастеръ сразу угадалъ все значеніе неудачи прививокъ старыхъ культуръ и тотчасъ предпринялъ точные опыты относительно предохранительной роли этихъ микробовъ, ставшихъ безвредными. Изслѣдованія его привели къ открытію двухъ великихъ основныхъ началъ: во-первыхъ, ослабленія вирусовъ и, во-вторыхъ, предохранительной способности ослабленныхъ микробовъ. Пастеръ²⁾ въ нѣсколькихъ ме-

¹⁾ Vallery-Radot. La Vie de Pasteur. Paris, 1900, стр. 427.

²⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1880, т. XC, стр. 939, 952, 1030; т. XCI, стр. 571, 673.

муарахъ устанавливаетъ эти законы съ большою точностью, представляя всѣ необходимыя свѣдѣнія для провѣрки его главныхъ выводовъ. Во Франціи это великое открытіе было тотчасъ принято нѣкоторыми учеными, между тѣмъ какъ другіе нашли возможнымъ обнаружить скептицизмъ. Но за границею возникла очень сильная оппозиція, исходящая изъ самыхъ авторитетныхъ источниковъ. Не хотѣли признать ни возможности ослабленія вирусомъ, ни возможности предохранять ими животныхъ. Возражали, что сибиреязвенную бактеридію можно очень долго культивировать на различныхъ средахъ, на картофелѣ напримѣръ, безъ того, чтобы она сколько-нибудь потеряла свое патогенное дѣйствіе. И такъ, въ дѣйствительности не существуетъ ослабленія вирусомъ. Бѣлая крыса, выдержавшая одну или нѣсколько прививокъ сибиреязвенной палочки, могутъ умереть отъ послѣдующей прививки того же микроба. И такъ — не существуетъ пріобрѣтенной невосприимчивости и т. д. Законы, открытые Пастеромъ, представляютъ такое большое значеніе со всѣхъ точекъ зрѣнія, что были сдѣланы очень многочисленныя работы для провѣрки ихъ точности и борьба была непродолжительна. Черезъ нѣсколько лѣтъ стало общепринятымъ, что ослабленіе вирусомъ, точно также какъ и вакцинація ослабленными микробами, — дѣйствительные факты, которыхъ отнынѣ ни коимъ образомъ нельзя больше опровергнуть и которые должны перейти въ область окончательно установленныхъ истинъ.

Затѣмъ стали распространять новыя завоеванія науки и на другія заразныя болѣзни. Пастеръ, Шамберланъ и Ру выработали методъ предохраненія животныхъ противъ сибирской язвы и бѣшенства; Пастеръ и Тюльё распространили эти изслѣдованія на свиную краснуху. Съ нѣсколькихъ другихъ сторонъ также стали искать предохранительныхъ вакцинъ: Туссенъ пытался, иногда успѣшно, предохранять животныхъ противъ сибирской язвы при помощи сибиреязвенной нагрѣтой крови. Арлуэнъ, Корневэнъ и Тома удалось предохранять рогатый скотъ противъ симптоматическаго карбункула. Лѣффлеръ первый въ Германіи показалъ, что кролики, перенесшіе болѣзнь, вызванную палочкой мышинной септицеміи, пріобрѣтаютъ невосприимчивость противъ этого микроба. Нечего приводить бѣльшаго числа примѣровъ, такъ они многочисленны и всѣ согласны между собой.

Послѣ первыхъ шаговъ на этомъ новомъ пути, Пастеръ и его сотрудники принялись примѣнять пріобрѣтенныя данныя къ приготовленію вакцинъ, способныхъ дать практическіе результаты.

Плодомъ этихъ попытокъ служатъ двѣ вакцины противъ сибирской язвы и двѣ вакцины противъ свиной краснухи. Опять возникли многочисленныя возраженія противъ этихъ открытій. Овцы, которымъ прививаютъ громадныя количества бактеридій, могутъ умереть отъ сибирской язвы, несмотря на обѣ Пастеровскія вакцины. Отсюда хотѣли заключить, что эти вакцины не должны употребляться въ практикѣ для предохраненія овецъ отъ сибирской язвы. Результаты опытовъ, произведенныхъ въ большихъ размѣрахъ въ нѣсколькихъ пунктахъ земного шара, доказали неточность возраженій, такъ что и этотъ вопросъ можетъ считаться окончательно рѣшеннымъ.

Такое количество работъ, соотвѣтствующихъ самымъ насущнымъ потребностямъ, не благопріятствовало изслѣдованіямъ механизма этой невоспріимчивости, открытой такимъ неожиданнымъ образомъ. Несмотря на это, Пастеръ старался разрѣшить эту задачу, насколько ему позволяли условія, при которыхъ онъ производилъ свои изслѣдованія. Онъ предположилъ, что пріобрѣтенная невоспріимчивость вытекаетъ изъ невозможности для патогеннаго микроба расти въ средѣ, въ которой онъ развивался раньше. Вызываетъ ли микробъ куриной холеры, хотя и серьезную, но не смертельную болѣзнь, производитъ ли ослабленный микробъ простое мимолетное заболѣваніе, въ обонхъ случаяхъ онъ живетъ въ жидкостяхъ и тканяхъ животнаго. Жизнь его возможна вслѣдствіе поглощенія извѣстныхъ питательныхъ веществъ. Будучи поглощенными, вещества эти не такъ скоро возобновляются и слѣдовательно вакцинированный организмъ становится неспособнымъ вторично или въ третій разъ питать микробовъ. Для того, чтобы подтвердить это умозаключеніе точными фактами, Пастеръ сдѣлалъ опыты относительно условій развитія микроба куриной холеры *in vitro*. Онъ профильтровалъ бульонъ, въ которомъ микробъ этотъ обильно развивался въ теченіе нѣсколькихъ дней и посѣялъ въ этой жидкости, ставшей свѣтлой и прозрачной, новыхъ микробовъ того же вида. Послѣдніе больше не росли и жидкость оставалась такой же прозрачной, какъ и прежде. Это отсутствіе развитія объяснялось или находженіемъ въ жидкости нѣкоторыхъ выдѣленныхъ веществъ, оставшихся послѣ первой культуры, или же отсутствіемъ какихъ-нибудь веществъ, необходимыхъ для питанія микроба. Пастеръ устраняетъ первую гипотезу опытомъ, доказывающимъ, что стоитъ прибавить къ профильтрованной жидкости немного новаго питательнаго вещества для того, чтобы микробъ снова обильно развивался. И такъ, иммунитетъ предохраненныхъ

или самостоятельно выздорѣвшихъ животныхъ обязанъ отсутствію какихъ-то элементовъ, необходимыхъ для жизни микроба.

Вотъ какъ выражается Пастеръ ¹⁾ по этому поводу: „мускуль, бывшій очень больнымъ, даже послѣ своего возобновленія и выздоровленія, становится въ нѣкоторомъ родѣ неспособнымъ служить для культуры микроба, какъ будто бы послѣдній прежнимъ своимъ ростомъ устранилъ въ мускулѣ какое-то начало, не возобновляющееся жизнью и отсутствіе котораго мѣшаетъ развитію микроба. Это объясненіе, къ которому въ настоящее время насъ приводятъ самые очевидные факты, несомнѣнно станетъ общеприложимымъ ко всѣмъ заразнымъ болѣзнямъ“.

Объясненіе это показалось очень правдоподобнымъ нѣсколькимъ ученымъ, между которыми назову Шовѣ ²⁾, извѣстнаго своими существенными работами о вирусахъ. „По всей вѣроятности, говоритъ онъ, привлекательная теорія эта, основанная на однихъ изъ самыхъ интересныхъ опытовъ, сдѣланныхъ со свойственной Пастеру точностью и доказательностью,—приложима къ большинству случаевъ иммунитета, пріобрѣтеннаго посредствомъ предохранительныхъ прививокъ“. Шовѣ думаетъ, однако, что теорія эта не можетъ объяснить естественнаго иммунитета, особенно въ случаѣ алжирскихъ овецъ относительно сибирской язвы, примѣръ, изученный имъ въ нѣсколько пріемовъ. Когда онъ прививалъ этимъ животнымъ большія дозы бактеридій, не переходящія за извѣстные предѣлы,—то овцы очень хорошо выдерживали ихъ; но огромныя дозы почти всегда побѣждали естественную невосприимчивость алжирскихъ овецъ, и вызывали у нихъ смертельную сибирскую язву. Шовѣ предполагаетъ, что фактъ этотъ объясняется всегда лучше присутствіемъ мѣшающаго вещества въ кровяной жидкости, дѣйствіе котораго истощается, когда оно должно распредѣлиться на большое количество бактеридій.

Пастеръ ³⁾ однако не раздѣляетъ этого мнѣнія; онъ возражаетъ, что естественная невосприимчивость очевидно можетъ обойтись безъ этого мѣшающаго вещества, такъ какъ куры, обнаруживающія такое сильное сопротивленіе противъ сибирской язвы, заболѣваютъ тѣмъ не менѣе, когда понижаютъ температуру ихъ тѣла. И дѣйствительно, нельзя-же допустить, чтобы мѣшающее вещество это исчезало-бы подъ влияніемъ холода.

Полемика эта, возникшая съ самаго появленія теорій имму-

¹⁾ Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1880, т. XC, стр. 247.

²⁾ Id. стр. 1526.

³⁾ Id. 1880, т. XCI, стр. 536.

нитета, уже показываетъ намъ, что задача, съ самаго начала, представлялась весьма сложной и что для того, чтобы приступить къ ней съ достаточной основательностью, надо было по возможности подробно и глубоко изучить явленія, сопровождающія сопротивленіе организма относительно патогенныхъ микробовъ. Поэтому Шовд¹⁾ не замедлилъ предпринять опыты относительно судьбы бактериидіи, впрыснутыхъ въ кровеносные сосуды алжирскихъ овецъ. Онъ нашелъ, что микробы эти исчезаютъ изъ крови уже черезъ нѣсколько часовъ, но скопляются въ легкихъ, въ селезенкѣ и въ нѣкоторыхъ другихъ внутренностяхъ. Въ послѣднихъ они становятся неспособными размножаться и у невосприимчивыхъ особей немедленно вполне исчезаютъ, будучи стѣсненными мѣшающими веществами кровяной жидкости.

Объ бѣгло очерченныя нами теоріи имѣютъ ту общую точку соприкосновенія, что относятся естественный или приобрѣтенный иммунитетъ на счетъ гуморальныхъ и совершенно пассивныхъ свойствъ. По одной изъ нихъ — развитію патогенныхъ микробовъ мѣшаетъ оскуденіе жидкостей организма, по другой же, наоборотъ, это зависитъ отъ присутствія нѣкаго бактеріальнаго яда. Для установленія своей теоріи на экспериментальномъ основаніи, Пастеръ приводитъ примѣръ своихъ попытокъ въ средахъ, истощенныхъ предварительнымъ ростомъ того-же микроба, устраняя такъ сказать активное вліяніе организма. Правда, что для объясненія естественной невосприимчивости онъ прибѣгаетъ къ роли „конституціи“ и „жизненной сопротивляемости“ въ смыслѣ, употребленномъ уже Нэгели, т. е. въ смыслѣ конкуренціи между паразитами и клѣтками организма изъ-за кислорода и питательныхъ веществъ. Въ связи съ этой точкой зрѣнія, одинъ изъ учениковъ Нэгели — Гансъ Бухнеръ²⁾ попробовалъ точнѣе дать себѣ отчетъ объ условіяхъ, въ которыхъ устанавливается приобрѣтенная невосприимчивость къ заразнымъ болѣзнямъ. Въ нѣсколькихъ статьяхъ онъ развилъ теорію, сводящуюся къ свойству организма усиливать мѣстную сопротивляемость органовъ помощью воспалительной реакціи. Исходная точка этой теоріи мѣстной невосприимчивости заключается въ томъ, что каждый патогенный микробъ только тогда способенъ обнаружить свое патогенное вліяніе, когда попадаетъ въ тотъ именно органъ, въ которомъ онъ способенъ удержаться и жить.

¹⁾ Id., стр. 680.

²⁾ Die Naegelige Theorie d. Infections-Krankheiten. Leipzig 1877. Eine neue Theorie über Erziel. v. Immunität, München, 1883.

Такъ пнеймококкъ, съ этой точки зрѣнія, можетъ существовать только въ легкомъ, холерный вибрионъ только въ кишкахъ и т. д. Каждый разъ, что патогенный микробъ локализуется въ благопріятномъ ему органѣ,—наступаетъ воспалительная реакція, въ результатъ которой получается усиленіе живыхъ элементовъ даннаго органа. Бухнеръ, слѣдовательно, смотритъ на воспаленіе, какъ на полезную реакцію, дѣйствующую не прямо на болѣзнетворное начало, но посредствомъ специфическихъ клѣтокъ органовъ. Эта теорія иммунитета привела Бухнера къ предложенію лечить микробныя болѣзни мышьякомъ, такъ какъ послѣдній болѣе всѣхъ другихъ лечебныхъ средствъ способенъ вызвать самую сильную воспалительную реакцію.

Другой нѣмецкій ученый—Гравицъ ¹⁾, также предложилъ теорію пріобрѣтеннаго иммунитета, по которой первый приступъ заразной болѣзни вызываетъ „приспособленіе клѣтокъ энергично ассимилировать грибки“. Это усиленное приспособленіе передается потомкамъ клѣтокъ, которыя пріобрѣли его, и вотъ почему невосприимчивость можетъ длиться мѣсяцы и даже годы. Гравицъ пытался обосновать свой взглядъ на опытахъ относительно невосприимчивости, пріобрѣтенной къ плесневкѣ, но Леффлеръ ²⁾ вскорѣ доказалъ неосновательность этой точки зрѣнія и отсутствіе въ дѣйствительности допущенной Гравицомъ невосприимчивости.

И такъ, видно, что всѣ бѣгло приведенныя нами теоріи отличаются туманностью и неопредѣленностью. Это и вполне понятно въ виду очень несовершенныхъ знаній тѣхъ явленій, которыя имѣютъ мѣсто въ невосприимчивости. Очевидно, что для того, чтобы отдать себѣ удовлетворительный отчетъ въ механизмѣ сопротивленія организма противъ патогенныхъ микробовъ, слѣдовало познакомиться съ измѣненіями, претерпѣваемыми органами и тканями во время пріобрѣтенія невосприимчивости, а также узнать, что происходитъ съ микробами въ невосприимчивомъ организмѣ.

Какъ мы видѣли, Шово установилъ, что бактеридіи, впрыснутыя въ сосуды алжирскихъ овецъ, исчезали въ ихъ организмѣ, но онъ ничего не могъ сказать относительно способа, посредствомъ котораго это происходитъ въ природѣ. Бухнеръ допускалъ усиленіе сопротивляемости воспаленныхъ органовъ, но онъ никакъ не могъ опредѣлить тѣ явленія, которыя происходятъ во время воспаленія въ тканяхъ, наводненныхъ патогенными микробами.

¹⁾ Virchow's Archiv. 1887, т. LXXXIV, стр. 87.

²⁾ Mittheilungen a. d. k. Gesundheitsamte 1881, т. I, стр. 134.

Независимо отъ этихъ теоретическихъ или скорѣе умозаключительныхъ взглядовъ на иммунитетъ, въ научномъ багажѣ накопилось довольно много опредѣленныхъ данныхъ объ отношеніи нѣкоторыхъ патогенныхъ микробовъ къ органамъ и тканямъ чувствительныхъ или невоспріимчивыхъ животныхъ. Когда, вслѣдствіе изслѣдованій Давэна и Обермейера, вниманіе патологовъ, а именно тѣхъ, которые занимались патологической гистологіей, было обращено на роль микробовъ въ заразныхъ болѣзняхъ, то стали очень тщательно изучать эти организмы на разрѣзахъ органовъ людей, умершихъ отъ различныхъ болѣзней. Въ различныхъ органахъ особъ, умершихъ отъ дифтерита, родильной горячки и разныхъ піемій, находили преимущественно скопленія кокковъ. Въ теченіе этихъ изслѣдованій довольно часто указывали на присутствіе микробовъ внутри бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, гноя и другихъ болѣзаныхъ продуктовъ. Изъ ученыхъ, впервые сдѣлавшихъ эти наблюденія, я долженъ указать на Гайема¹⁾ во Франціи и на Бирхъ-Гиршфельда²⁾, Клебса, Риндфлейша, фонъ-Реклинггаузена и Валдэйера въ Германіи. Клебсъ³⁾ упоминаетъ о присутствіи микробовъ при болѣзняхъ, сопровождаемыхъ ранами, внутри бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, обладающихъ амебондными движеніями. Онъ приписываетъ этимъ клѣткамъ главную роль въ перенесеніи микробовъ въ лимфатическую ткань. Валдэйеръ⁴⁾ приводитъ случаи родильной горячки, при которомъ гнойныя клѣтки брюшной полости были переполнены бактеріями. Подобныя-же наблюденія были нерѣдки. Они привели къ тому общему выводу, что микробы встрѣчаютъ благопріятныя условія внутри лейкоцитовъ, могущихъ способствовать ихъ распространенію въ организмѣ.

Мнѣніе это стало такимъ общепринятымъ, что когда Кохъ⁵⁾ открылъ у лягушекъ, привитыхъ сибиреязвенными бактеріями, круглыя клѣтки, наполненныя многочисленными микробами,—онъ, не колеблясь, заключилъ, что палочки эти находятъ благопріятную среду въ содержимомъ этихъ элементовъ. Однако лягушка, при обыкновенныхъ условіяхъ, невоспріимчива къ сибирской язвѣ.

¹⁾ Comptes rendus de la Société de Biologie. 1870, стр. 115; Gaz. hebdom de méd. et de chir. 1871, стр. 291.

²⁾ Резюме—въ Schmidt's Jahrbücher d. gesammten Medicin. 1872, т. CLX, стр. 97.

³⁾ Pathologische Anatomie der Schusswunden. 1872.

⁴⁾ Archiv für Gynäkologie 1872, т. III, стр. 293.

⁵⁾ Cohn's Beiträge zur Biologie d. Pflanzen 1876, т. II, стр. 300.

Между тѣмъ, уже въ 1874 году, Панумъ¹⁾ высказалъ мысль, правда еще неопредѣленно, что лейкоциты могли-бы служить для разрушенія микробовъ. Въ его статьѣ о гнойномъ ядѣ мы находимъ слѣдующее соображеніе: „мнѣ кажется, что интересное сообщеніе Бирхъ-Гиршфельда даетъ указаніе для разрѣшенія вопроса, какимъ образомъ и куда могутъ исчезать обыкновенныя гнойныя бактеріи. По этому наблюдателю, микрококки, введенныя въ кровообращеніе, попадаютъ въ лимфатическія железы и въ селезенку послѣ того, какъ они въ большинствѣ случаевъ вѣдрились въ кровяные шарики. Тотъ фактъ, что обыкновенныя гнойныя палочки дѣйствительно умираютъ въ организмѣ, доказанъ не только тѣмъ, что они остаются недѣятельными послѣ того, какъ острый приступъ гнойнаго отравленія благополучно прошелъ, но также и основательными наблюденіями Эберта относительно безвредности прививки обыкновенныхъ бактерій въ роговую оболочку“. Строки эти заключаютъ указаніе на то, что кровяные шарики (рѣчь несомнѣнно идетъ о лейкоцитахъ) поглощаютъ бактерій, введенныхъ въ кровообращеніе, и уничтожаютъ ихъ.

Нѣсколько лѣтъ позднѣе (въ 1877 г.) Гравицъ²⁾ замѣтилъ по поводу своихъ изслѣдованій паразита плѣсневки, что грибки, введенныя въ кровь млекопитающихъ, захватываются бѣлыми кровяными шариками и такимъ образомъ „устраиваются отъ соприкосновенія съ усваиваемой жидкостью“. Гауле³⁾, который, какъ извѣстно, старался показать, что *Drepanidium* въ крови лягушекъ—ничто иное, какъ осколки клѣточныхъ ядеръ, превращенныя въ „червячки“—описалъ разрушеніе этихъ существъ въ амебоидныхъ клѣткахъ селезенки. „Мнѣ случилось однажды наблюдать,—говоритъ онъ,—амебоидную клѣтку селезенки лягушки, которая въ короткое время поглотила три „червячка“ и затѣмъ удалась, не оставляя никакихъ слѣдовъ на мѣстѣ своего нахождения. Слѣдя за ея движеніями, я сначала могъ рассмотреть въ ея содержимомъ сильно преломляющее тѣло „червячка“. Но послѣдній сталъ блѣднѣть и черезъ полчаса совершенно рассосался“. Несомнѣнно, что „червячки“ эти ничто иное, какъ паразиты (*Drepanidium*), не имѣющіе ничего общаго съ ядромъ клѣтокъ лягушки. Поглощеніе ихъ, за которымъ слѣдуетъ разрушеніе, было, слѣдовательно, актомъ защиты организма и обнаружено амебоидными клѣтками селезеночной пульпы.

¹⁾ Virchow's Archiv 1874, т. LX, стр. 347.

²⁾ Id. т. LXX, стр. 546; т. LXXXIV, стр. 87.

³⁾ Archiv für Physiologie 1881, стр. 308 Pl. V.

Въ томъ же 1881 г., когда появилось это наблюдение Гауле, ассистентъ по хирургіи Розеръ¹⁾ напечаталъ въ Марбургѣ брошюрку о низшихъ животныхъ. Въ ней главнымъ образомъ идетъ рѣчь о возможности культивировать нѣкоторыхъ одноклѣточныхъ организмовъ въ мочѣ и молокѣ и о приученіи ихъ къ солянымъ растворамъ. Въ концѣ одного изъ параграфовъ, Розеръ излагаетъ свое мнѣніе объ иммунитѣ, нисколько не развивши этого вопроса въ своей брошюрѣ. Вотъ какимъ образомъ онъ выражается: „невоспріимчивость вполне здоровыхъ животныхъ и растений основана, по моему мнѣнію, во первыхъ, на относительномъ содержаніи солей въ ихъ жидкостяхъ и, во вторыхъ, на свойствѣ ихъ амебондныхъ клѣтокъ поглощать вѣдряющагося врага“ (стр. 18). Такъ какъ положенія эти вовсе не были развиты и были высказаны среди разныхъ другихъ умозаключеній, то неудивительно, что вышеприведенныя строки, такъ-же какъ и вся брошюра Розера, не обратили на себя вниманія ни зоологовъ, ни медиковъ. О ней даже не было упомянуто ни въ одномъ изъ періодическихъ журналовъ по обѣимъ этимъ наукамъ (*Schmidt's Jahrbücher* и *Zoologischer Jahresbericht* Неаполитанской зоологической станціи). Повидимому не только другіе биологи и медики, но и самъ Розеръ не придавалъ большого значенія своимъ соображеніямъ. Я вывожу это заключеніе изъ того, что пять лѣтъ спустя послѣ появленія первой своей брошюры, онъ напечаталъ вторую о воспаленіи и выздоровленіи²⁾, въ которой онъ не примѣняетъ своей теоріи невоспріимчивости къ объясненію этихъ явленій. Эта новая брошюра носитъ еще болѣе умозаключительный характеръ, чѣмъ первая и, вмѣсто того, чтобы попытаться установить связь между противозаразной ролью лейкоцитовъ и ихъ миграціей во время воспаленія, Розеръ настаиваетъ на основнѣйшей независимости этого явленія съ излеченіемъ. По его мнѣнію, на воспаленіе, сопровождаемое діapedезомъ, вовсе не слѣдуетъ смотрѣть какъ на благоприятную реакцію организма, но какъ на болѣзненное проявленіе. Лихорадочное состояніе, наблюдаемое при этихъ условіяхъ, должно быть, по крайней мѣрѣ отчасти, отнесено на счетъ производства тепла заразными микробами.

Я долженъ признаться, что брошюры Розера оставались мнѣ неизвѣстными въ теченіе многихъ лѣтъ и только въ 1889 году я

¹⁾ Beiträge zur Biologie niederster Organismen. Marburg 1881.

²⁾ Roser. Ueber Entzündung und Heilung. Leipzig. 1886.

узналъ о нихъ изъ 4-го изданія работы Гюппе ¹⁾ о бактериологическихъ методахъ, въ которомъ онъ упоминаетъ о нихъ. Я пришелъ, слѣдовательно, къ своимъ выводамъ относительно роли амeboидныхъ клѣтокъ совершенно независимо отъ Марбургскаго хирурга и совершенно инымъ путемъ, чѣмъ онъ.

Въ началѣ моихъ изслѣдованій, относительно выздоровленія и иммунитета, я также не былъ знакомъ и съ вышеприведенными статьями Панума, Гауле и Гравница.

Изучая съ давнихъ поръ вопросъ о зачаточныхъ пластахъ на различныхъ ступеняхъ животнаго царства, я старался дать себѣ отчетъ въ ихъ происхожденіи и въ ихъ значеніи. Роль эктодермы и энтодермы казалась очень ясной. Первая легко могла разсматриваться какъ кожный покровъ первобытныхъ многоклѣточныхъ животныхъ, а вторая—какъ ихъ органъ пищеваренія. Открытіе внутриклѣточного пищеваренія у многихъ низшихъ животныхъ заставило меня признать это явленіе свойственнымъ первобытнымъ животнымъ, отъ которыхъ должны были происходить всѣ извѣстные типы животнаго царства (понятно, кромѣ простѣйшихъ). Всего темнѣе казалось происхожденіе и роль мезодермы. Многие эмбриологи въ самомъ дѣлѣ предполагали, что пластъ этотъ соответствуетъ половымъ органамъ первобытныхъ животныхъ другіе—смотрѣли на него какъ на прототипъ органовъ движенія. Мои эмбриологическія и физиологическія изслѣдованія глубоко привели меня къ мысли, что мезодерма у гипотетическихъ первобытныхъ животныхъ должна функционировать какъ скопленіе пищеварительныхъ клѣтокъ, вполне сходныхъ съ энтодермическими. Предположеніе это естественно привлекло мое вниманіе на свойство мезодермическихъ клѣтокъ захватывать инородныя тѣла. Фактъ этотъ былъ давно уже извѣстенъ; знали, что бѣлые кровяные шарики позвоночныхъ часто содержали различныя клѣтки, а именно красныя и другіе бѣлые кровяные шарики. Было также извѣстно, что амeboидныя клѣтки способны поглощать зерна красящихъ веществъ. Впрыскивая индиго въ сосуды Thetys'a, Гекель ²⁾, еще въ 1858 году, къ удивленію своему, нашелъ синія зерна индиго внутри амeboидныхъ кровяныхъ шариковъ этого красиваго брюхоногаго мягкотѣла. Съ тѣхъ поръ фактъ этотъ былъ подтвержденъ многочисленными наблюдателями и свойство амeboидныхъ клѣтокъ содержать постороннія

¹⁾ Methoden der Bacterienforschung. 4 Auflage. Wiesbaden. 1889, стр. 10.

²⁾ Die Radiolarien. Berlin. 1862.

тѣла было признано общимъ. Но, несмотря на это, такое явленіе не считалось чѣмъ-либо сходнымъ съ пищевареніемъ. Такъ, самъ Гекель¹⁾, по поводу своихъ изслѣдованій известковыхъ губокъ, настаивалъ на томъ, что постороннія тѣла совершенно пассивнымъ образомъ попадаютъ внутрь слизистой протоплазмы.

Наблюденія, сдѣланныя мною относительно губокъ и нѣкоторыхъ прозрачныхъ и просто организованныхъ морскихъ животныхъ, убѣдили меня въ томъ, что присутствіе инородныхъ тѣлъ въ амебодныхъ клѣткахъ мезодермы должно было зависѣть отъ активнаго поглощенія этими элементами и, во всѣхъ отношеніяхъ, приближалось къ явленіямъ внутриклѣточного пищеваренія эпителиальныхъ клѣтокъ кишечнаго канала многихъ низшихъ животныхъ.

Но, чтобы вполне установить этотъ фактъ, мнѣ надо было привести доказательства, основанныя на точныхъ опытахъ. Поэтому, во время своего пребыванія въ Мессинѣ въ 1882 и 1883 годахъ, я принялся за изученіе роли амебодныхъ клѣтокъ мезодермы съ точки зрѣнія внутриклѣточного пищеваренія. Мнѣ легко было убѣдиться въ томъ, что элементы эти захватываютъ очень разнообразныя инородныя тѣла своими живыми отростками и что нѣкоторыя изъ постороннихъ тѣлъ претерпѣваютъ настоящее перевариваніе внутри этихъ амебодныхъ клѣтокъ. И такъ, мое главное положеніе, т. е. мысль о тѣсной связи между энтодермой и мезодермой, вполне подтвердилось.

Размышляя объ этихъ фактахъ, совершенно новыхъ въ то время, мнѣ пришла мысль, что пищеварительная функція, столь глубоко укорененная въ мезодермическихъ элементахъ, должна бы играть у животныхъ роль во многихъ жизненныхъ явленіяхъ. Исходя изъ этой точки зрѣнія, мнѣ удалось показать, что во время сложныхъ превращеній иглокожихъ, какъ напр., синапты, амебодныя клѣтки мезодермы играли роль въ атрофіяхъ многочисленныхъ личиночныхъ органовъ.

Я не получилъ медицинскаго образованія, но за нѣкоторое время до своего отъѣзда въ Мессину я прослушалъ чтеніе учебника общей патологіи Конгейма и былъ пораженъ изложеніемъ фактовъ и его теоріи воспаленія. Первые, особенно описаніе выхожденія бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ сквозь стѣнки сосудовъ, показались мнѣ въ высшей степени интересными. Наоборотъ, теорія—представлялась мнѣ крайне неопредѣленной и туманной. Я сказалъ себѣ, что сравнительное изученіе воспаленія

¹⁾ Die Kalkschwämme. Berlin, 1872.

у просто организованныхъ низшихъ существъ, конечно, могло бы освѣтить патологическія явленія, столь сложныя у позвоночныхъ, даже и у лягушки, послужившей исходной точкой для замѣчательныхъ опытовъ Конгейма.

Такъ какъ при атрофіяхъ личиночныхъ органовъ синапты, главная роль выполняется амебоидными клѣтками мезодермы, соединяющимися и скопляющимися въ кучки, то быть можетъ богатство бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ воспалительныхъ экссудатовъ—означаетъ, что имъ также приходится выполнять какую нибудь очень важную функцію.

Размышленіе это навело меня на слѣдующій опытъ: поранить и ввести занозы подъ кожу самыхъ прозрачныхъ морскихъ животныхъ. Если предположеніе мое основательно, то я увижу, что на пораненномъ мѣстѣ произойдетъ скопленіе амебоидныхъ клѣтокъ. Я избралъ *Viripparia* — этихъ крупныхъ личинокъ морскихъ звѣздъ, столь распространенныхъ въ Мессинѣ, и всаживалъ въ ихъ тѣло шипы розы. Вскорѣ занозы эти оказались окруженными массою амебоидныхъ клѣтокъ, совершенно какъ въ экссудатѣ человѣка, вслѣдствіе введенія шипа или другого инороднаго тѣла. Весь процессъ этотъ происходилъ на моихъ глазахъ у прозрачнаго животнаго, не обладающаго ни кровяными или другими сосудами, ни нервной системой. Такимъ образомъ былъ установленъ первый пунктъ. Воспалительный экссудатъ долженъ рассматриваться какъ реакція противъ всякихъ поврежденій, и образование его есть болѣе первичное и древнее явленіе, чѣмъ роль нервной системы и сосудовъ при воспаленіи.

Мнѣ было хорошо извѣстно въ то время, когда я производилъ свои изслѣдованія (въ 1882 году), что патологи считаютъ воспаленіе, если не всегда, то по крайней мѣрѣ въ большинствѣ случаевъ, слѣдствіемъ проникновенія микробовъ. Отсюда я заключилъ, что діapedазъ и скопленіе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ при воспалительныхъ заболѣваніяхъ слѣдуетъ рассматривать какъ средство защиты организма противъ микробовъ и что лейкоциты въ этой борьбѣ служатъ для пожиранія и уничтоженія паразитовъ. По этой гипотезѣ значеніе воспаленія сразу становилось простымъ и понятнымъ. Съ цѣлью провѣрить ее, я сталъ дѣлать опыты на низшихъ животныхъ, столь обильныхъ въ Мессинскомъ проливѣ. Въ то же время я ознакомился съ результатами, добытыми общей патологіей и патологической гистологіей. Изъ чтенія учебника патологической анатоміи Циглера я узналъ, что въ этихъ отдѣлахъ медицины уже давно было накоплено большое коли-

чество наблюденій, способныхъ облегчить признаніе новой гипотезы воспаленія и выздоровленія. Многочисленныя и хорошо установленныя данныя относительно резорбированія сосудистыхъ кровоизліяній, относительно судьбы окрашенныхъ тѣлецъ въ организмѣ, относительно присутствія микробовъ внутри лейкоцитовъ и т. д. — все это подтверждало мое мнѣніе.

Какъ только мнѣ удалось соединить нѣкоторое число фактовъ и свѣдѣній въ подтвержденіе своей гипотезы, я сообщилъ ее своему покойному другу Клейненбергу, бывшему тогда профессоромъ въ Мессинскомъ университетѣ. Будучи одновременно врачомъ и зоологомъ, онъ былъ какъ разъ подготовленъ для основательной критики ея; оцѣнка его оказалась благопріятной. Спустя нѣкоторое время я имѣлъ величайшее удовольствіе видѣть въ Мессинѣ знаменитаго профессора Вирхова. Я сообщилъ ему свои взгляды, и онъ любезно посѣтилъ меня для того, чтобы посмотрѣть мои препараты бипинарій и другихъ низшихъ животныхъ, у которыхъ я вызывалъ воспалительныя явленія, несмотря на отсутствіе нервной и сосудистой системы. Великій ученый очень поощрилъ меня продолжать мои изслѣдованія въ этомъ направленіи. Когда я изложилъ ему свои соображенія относительно того, что воспалительная реакція со стороны амебодныхъ клѣтокъ становится понятной только подъ тѣмъ условіемъ, если допустить, что бѣлые кровяные шарики охотятся за микробами и уничтожаютъ ихъ, то Вирховъ сказалъ мнѣ, что въ патологій, во всякомъ случаѣ, думаютъ и преподаютъ какъ разъ обратное. Держатся того мнѣнія, что микробы находятъ благопріятныя условія внутри лейкоцитовъ и пользуются этими клѣтками для своего передвиженія и распространенія въ организмѣ.

Во время своего пребыванія въ Мессинѣ, я ограничился изслѣдованіями на низшихъ животныхъ, но позднѣе сталъ изучать воспаленіе и явленія зараженія у позвоночныхъ. Только черезъ 8 мѣсяцевъ послѣ начала своихъ изслѣдованій въ этомъ направленіи рѣшился я опубликовать свои результаты. Сначала я изложилъ ихъ въ рѣчи, произнесенной въ 1883 году на одесскомъ конгрессѣ медиковъ и естественниковъ; позднѣе они были напечатаны въ спеціальной статьѣ, помѣщенной въ сборникѣ Клауса ¹⁾ въ Вѣнѣ, и въ маленькой статьѣ, появившейся въ *Biologisches Centralblatt* ²⁾. Я главнымъ образомъ старался

¹⁾ Arbeiten des zoologischen Institutes zu Wien. 1883, т. V, стр. 141.

²⁾ Biologisches Centralblatt, 1883, т. III, стр. 560.

развить ту мысль, что внутриклеточное пищевареніе одноклеточныхъ организмовъ и многихъ беспозвоночныхъ наследственно передалось высшимъ животнымъ и сохранилось въ амeboидныхъ клеткахъ мезодермическаго происхожденія. Последнія, способныя поглощать и переваривать разнообразныя гистологическіе элементы, могутъ примѣнять это свойство и къ разрушенію микробовъ. Для подтвержденія этого вывода, я вводилъ различныя бактеріи въ организмъ низшихъ животныхъ и наблюдалъ ихъ поглощеніе и уничтоженіе амeboидными клетками. Но это доказательство, очевидно, было недостаточнымъ; поэтому я сталъ разыскивать болѣзни у мелкихъ беспозвоночныхъ, достаточно прозрачныхъ, для того, чтобы ихъ можно было изучать непосредственно подъ микроскопомъ.

Удобными для этого оказались дафніи, мелкія и очень распространенныя прѣсноводныя ракообразныя. Мнѣ удалось наблюдать у нихъ настоящую борьбу между лейкоцитами и спорами растительнаго паразита изъ группы Бластомицетъ. Въ многочисленныхъ случаяхъ амeboидныя клетки обезпечиваютъ цѣлость организма пожираниемъ множества споръ и обращеніемъ ихъ въ безвредный детритъ.

Въ другихъ случаяхъ, наоборотъ, верхъ въ борьбѣ берутъ грибки: имъ удается прорости и побѣдить сопротивленіе лейкоцитовъ, быстро размножаясь и убивая эти клетки своими ядами. Исторія этой болѣзни и борьбы была напечатана въ Вирховскомъ Архивѣ ¹⁾.

Нѣкоторое время спустя я напечаталъ въ томъ-же сборникѣ работу о сибиреязвенной палочкѣ ²⁾. Здѣсь я старался доказать, что у позвоночныхъ проникновеніе патогенныхъ микробовъ также вызываетъ сильнѣйшую борьбу съ амeboидными клетками.

Въ четырехъ вышеприведенныхъ своихъ статьяхъ я употреблялъ терминъ „фагоциты“ для обозначенія амeboидныхъ клетокъ, способныхъ захватывать и переваривать микробовъ и другіе организованые элементы. Поэтому теорія, основанная на этихъ свойствахъ защиты клетокъ, была обозначена подъ именемъ „фагоцитарной теоріи“.

Какъ было упомянуто выше, я предполагалъ, что факты относительно рассасыванія и лейкоцитовъ, за многіе годы накопленные въ патологической анатоміи, достаточно подготовили

¹⁾ Virchow's Archiv. 1884. т. XCVI, стр. 177.

²⁾ Id. 1884, т. XCVII, стр. 502.

умы къ благопріятному воспріятію той идеи, что амебоидныя клѣтки играютъ роль защитительныхъ элементовъ организма и способны обезпечить ему невоспріимчивость и выздоровленіе. Я ошибся въ этомъ отношеніи. Какъ разъ специалисты этой научной области съ самаго начала обнаружили сильнѣйшую оппозицію противъ моей теоріи.

Вотъ что сказалъ Листеръ ¹⁾ въ рѣчи, произнесенной на конгрессѣ Британской Ассоціаціи въ 1896 году: „Если въ патологіи была когда нибудь романтическая глава, то, конечно, это исторія фагоцитоза“. Слова эти даютъ мнѣ смѣлость изложить передъ читателями главныя черты этой исторіи.

Двѣ первыя статьи, напечатанныя мною въ 1883 году, не обратили на себя никакого вниманія медицинской публики. Работы эти носили слишкомъ зоологическій характеръ для того, чтобы быть замѣченными патологами. Но двѣ слѣдующія статьи, въ которыхъ я изслѣдовалъ болѣзнь дафній и особенно сибиреязвенную бактерію, сразу возбудили строгую критику.

Война была открыта Баумгартеномъ, хорошо извѣстнымъ натологомъ ²⁾: онъ напечаталъ разборъ, касающійся моихъ изслѣдованій о фагоцитозѣ. Онъ пытался подрвать основы моей теоріи и, не довольствуясь апріористическими доводами, поручилъ своимъ ученикамъ произвести рядъ изслѣдованій относительно судьбы микробовъ въ невоспріимчивомъ организмѣ. Въ результатѣ этого появилось нѣсколько докторскихъ диссертаций, пытающихся по всеѣмъ пунктамъ разрушить фагоцитарную теорію.

Позднѣе, подъ заглавіемъ „Zur Kritik der Metschnikoff'schen Phagocytentheorie“, Баумгартенъ ³⁾ напечаталъ длинный общій трактатъ, въ которомъ очень талантливо и остроумно, и особенно чудеснымъ слогомъ старался разрушить основы и выводы фагоцитарной теоріи.

Баумгартенъ признаетъ факты, накопленные мною въ теченіе нѣсколькихъ лѣтъ, невѣрными и разбитыми наблюденіями и опытами его учениковъ. Разсужденія, на которыхъ опирается моя теорія, по его мнѣнію, противорѣчатъ логикѣ и истинѣ. Если фагоциты дѣйствительно являются элементами, предназначенными для защиты организма, то почему же, какъ разъ во время самой большой опасности, когда кровь и ткани на-

¹⁾ British Association for the Advan. of Science 1896, стр. 24. *Revue scientifique*, 17 Octobre 1896, стр. 493.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift, 1884.

³⁾ Zeitschrift für klinische Medicin, 1888. т. XV, стр. I.

воднены микробами, блестятъ лейкоциты своимъ отсутвіемъ? Отвѣтъ, что въ фагоцитозѣ не существуетъ никакого предназначенія, и что опасность тѣмъ сильнѣе, чѣмъ фагоцитарная реакція слабѣе, что вполне согласуется съ законами причинности и съ принципомъ эволюціи существъ по теоріи Дарвина, — отвѣтъ этотъ не удовлетворилъ моего критика. Онъ говоритъ: „Если объясненіе Мечникова дѣятельности лейкоцитовъ является скорѣе проявленіемъ богатаго воображенія, чѣмъ результатомъ объективнаго наблюденія изслѣдователя, то это не мѣшаетъ тому, что его изложеніе развитія лейкоцитовъ въ томъ смыслѣ, въ которомъ онъ желаетъ видѣть его, соотвѣтствуетъ основамъ эволюціонной теоріи“ (ст. 4).

Многочисленными изслѣдованіями ¹⁾ удалось по пунктамъ опровергнуть возраженія, основанныя на работахъ учениковъ Баумгартена, но это не помѣшало ему упорствовать въ своемъ отрицаніи. Только, начавъ съ длинныхъ статей, онъ позднѣе ограничивался отрицать фагоцитарную теорію въ мелкихъ годичныхъ замѣткахъ по поводу бактериологическихъ работъ, но не подтверждалъ ихъ ни доводами, ни фактами въ своихъ статьяхъ.

Примѣру Баумгартена послѣдовали многіе другіе патологи. Циглеръ, хорошо извѣстный авторъ учебника патологической анатоміи, конечно наиболѣе распространеннаго на земномъ шарѣ, горячо возсталъ противъ фагоцитарной теоріи. Такъ какъ именно изъ его учебника я узналъ множество фактовъ, собранныхъ въ литературѣ по патологіи о роли лейкоцитовъ при расщепленіи, то я былъ убѣжденъ, что Циглеръ, соединившій эти данныя, одинъ изъ первыхъ признаетъ значеніе фагоцитоза въ воспаленіи, выздоровленіи и въ иммунитѣ. Въ нѣсколькихъ изъ своихъ статей ²⁾ этотъ патологъ, напротивъ, высказался очень рѣзко противъ теоріи фагоцитовъ. По его мнѣнію, вмѣшательство этихъ клѣтокъ — чисто случайное, и роль ихъ въ защитѣ организма противъ микробовъ совершенно незначительна.

Для того, чтобы лучше доказать свое положеніе, онъ заставилъ своихъ учениковъ изслѣдовать нѣсколько инфекціонныхъ болѣзней, и эти молодые наблюдатели пришли всѣ къ тому общему выводу, что фагоцитозъ не играетъ никакой роли въ борьбѣ организма ни съ сибиреязвенной бактеридіей, ни съ палочкой

¹⁾ Virchow's Archiv, 1888. т. CXIV, стр. 465. Annales de l'Institut Pasteur 1890. т. IV, стр. 35.

²⁾ Lehrbuch der pathologischen Anatomie; Beiträge z. path. Anat. 1892. т. IV, стр. 152.

симптоматическаго карбункула. Мы можемъ здѣсь тѣмъ болѣе не входить въ эти подробности, что въ предыдущихъ главахъ было приведено достаточно доказательствъ неосновательности возраженій Циглеровской школы. Въ самомъ дѣлѣ, вполне точнымъ образомъ было доказано (ислѣдованіями Любарша и многими другими), что при сибирской язвѣ у человѣка фагоцитозъ какъ нельзя болѣе рѣзокъ, въ то время какъ одинъ изъ учениковъ Циглера отрицалъ его. По ислѣдованіямъ Рюффера, Лёклэнша и Валлэ и монимъ собственнымъ хорошо извѣстно, что при симптоматическомъ карбункулѣ фагоцитарная реакція, непризнанная другимъ ученикомъ Циглера, наоборотъ, сильно развита и очень существенна.

Особенно чувствительна была для меня оппозиція другого знаменитаго патолога—Вейгерта ¹⁾. Ученый этотъ извѣстенъ не только какъ очень точный наблюдатель, но и какъ обобщающій, плодотворный умъ. Въ нѣсколькихъ изъ своихъ статей онъ изоцириль всю свою проникательность для того, чтобы сверху донизу разрушить фагоцитарную теорію. Онъ не хотѣлъ признать ни значенія фагоцитоза при излѣченіи и невоспримчивости, ни оборонительной роли гигантскихъ клѣтокъ. Вейгертъ, однако, удовольствовался формулировать одни свои теоретическія возраженія и изъ его лабораторіи не выходило работъ, направленныхъ специально противъ фагоцитарной доктрины.

Слѣдуетъ однако признать, что рядомъ съ оппозиціей со стороны наиболѣе знаменитыхъ патологовъ, нѣкоторые изъ нихъ съ самаго начала высказались болѣе благопріятно. Такъ, Вирховъ ²⁾, въ предисловіи къ 101-му тому своего „Архива“, продолжалъ благожелательно относиться къ работамъ о фагоцитарной оборонѣ и смотрѣлъ на нихъ, какъ на начало ислѣдованій въ новомъ направленіи. Риббертъ ³⁾ поддерживалъ въ цѣломъ рядѣ работъ значеніе фагоцитовъ въ сопротивленіи организма противъ нападенія микробовъ. Онъ указалъ на распространенность поглощенія микробовъ лейкоцитами, особенно въ болѣзняхъ, вызванныхъ стафилококкомъ; онъ очень настаивалъ на видоизмѣненіи фагоцитарной реакціи, состоящей въ скопленіи бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ вокругъ микробныхъ очаговъ. При этомъ — болѣзнетворное вліяніе этихъ организмовъ можетъ быть ограничено

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1837, т. V, стр. 732. Id. 1838, т. VI, стр. 83, стр. 809.

²⁾ Virchow's Archiv, 1885, т. CI, стр. 12.

³⁾ Deutsche medic. Wochenschrift, 1890, n^o 31, стр. 690.

безъ настоящаго поглощенія микробовъ фагоцитами, благодаря тому, что микробы заперты въ кругъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ. Нечего настаивать на томъ, что такое явленіе, о которомъ я упоминалъ въ своей первой работѣ въ 1883 г., служить введеніемъ къ настоящему фагоцитозу и тѣсно связано съ этимъ оборонительнымъ дѣйствіемъ. Другой патологъ, Гессъ ¹⁾, поддерживалъ фагоцитарную теорію очень серьезными подтвердительными изслѣдованіями.

Патологи, противники фагоцитарной теоріи, соединенными усиліями старались опровергнуть ее, не заботясь о замѣнѣ ея другой теоріей защиты организма, которую имъ было бы легче согласить со своими идеями и наблюденіями. Баумгартенъ, правда, пытался доказать, что въ случаѣ иммунитета и выздоровленія микробы гибнутъ не вслѣдствіе фагоцитарной или иной реакціи со стороны угрожаемаго организма, но просто „сами по себѣ“ (*von selbst*); это значитъ, что они завершаютъ нормальный циклъ своего существованія и гибнутъ естественной смертью, что и приводитъ къ выздоровленію и иммунитету. Но, какъ легко понять, ему не удалось сколько-нибудь доказать дѣйствительность этой гипотезы: она, кажется, осталась никѣмъ не признанной и не отстаивалась даже самимъ авторомъ ея.

Совершенно иныя были въ этомъ отношеніи нападки, направлennыя противъ фагоцитарной теоріи бактериологами. Не довольствуясь разрушить ее, ученые эти старались построить на развалинахъ ея новыя теоріи, способныя дать лучшее объясненіе явленіямъ иммунитета. Я долженъ сейчасъ же объявить, что нападки эти имѣли гораздо большее значеніе, чѣмъ нападенія, исходящія со стороны патологовъ и анатомопатологовъ, и привели къ въ высшей степени важнымъ открытіямъ.

Одинъ опытъ Фодора ²⁾, даже не вполне новый, послужилъ исходной точкой длиннаго ряда работъ и возраженій, направленныхъ противъ теоріи фагоцитовъ. Венгерскій ученый нашель, что дефибрированная кровь кроликовъ способна разрушать *in vitro* большое количество сибиреязвенныхъ палочекъ. Отсюда заключили, что жидкости живого организма на столько обладаютъ бактерицидной способностью, что ею можно объяснить иммунитетъ противъ заразныхъ микробовъ. Фактъ разрушенія бактерицидн дефибрированной кровью былъ подтвержденъ очень талантлив-

¹⁾ Virchow's Archiv, 1887, т. CIX, стр. 365.

²⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1886, стр. 617; Archiv f. Hygiene 1886, т. IV, стр. 129.

вымъ молодымъ американскимъ ученымъ Нетталлемъ ¹⁾. Онъ сдѣлалъ по этому поводу существенную работу въ Бреславлѣ, въ лабораторіи Флюгге, подъ его руководствомъ. Онъ шагъ за шагомъ прослѣдилъ на нагрѣвательной пластинкѣ дегенерацию бактеридій подъ вліяніемъ дефибрированной крови. Это разрушеніе бациллъ происходило внѣ фагоцитовъ. То же явленіе подтвердилось помощью культуръ на желатинныхъ пластинкахъ. Бактеридіи, подверженныя вліянію дефибрированной крови кроликовъ или другихъ позвоночныхъ, большею частью погибли или оказывались значительно поврежденными. Кровь, нагрѣтая до 55°, совершенно теряла свою бактерицидную способность.

Эти наблюденія, совершенно точныя со всѣхъ точекъ зрѣнія, подали поводъ Флюгге ²⁾ и его ассистенту Биттеру ³⁾ къ рѣзкой критикѣ теоріи фагоцитовъ. По ихъ мнѣнію, клѣтки эти не въ состояніи поглощать живыхъ микробовъ; послѣдніе сначала должны быть убиты бактерициднымъ дѣйствіемъ жидкостей и только трупы ихъ могутъ быть съѣдены фагоцитами.

Критика Флюгге была основана на общихъ соображеніяхъ и наблюденіяхъ, сдѣланныхъ преимущественно Нетталлемъ. „Нѣтъ необходимости проводить аналогію между поглощеніемъ пищи и борьбою противозаразныхъ микробовъ и между питательными веществами и живыми микробами“,—говоритъ Флюгге (стр. 225). „На основаніи результатовъ Нетталля очевидно приходится признать возможнымъ, что фагоциты способны поглощать только мертвыхъ бактерій и что они не могутъ освобождать организмъ отъ живыхъ заразныхъ началъ“ (стр. 226). Особенно большое значеніе имѣетъ слѣдующее мѣсто: „Когда безъ предвзятой мысли рассматриваютъ рядъ препаратовъ, обнаруживающихъ отношенія между фагоцитами и бактеріями нѣкоторыхъ заразныхъ болѣзней, то фагоциты являются то жертвами бактерій, продолжающихъ свое побѣдоносное шествіе, то они производятъ впечатлѣніе могилъ, во множествѣ расположенныхъ за чертой поля битвы послѣ окончанія сраженія. Наоборотъ, они вовсе не кажутся орудіями смерти, которыми бы пользовался осажденный организмъ для своей защиты“ (стр. 227).

Для очень многихъ ученыхъ всѣхъ странъ эти возраженія показали совершенно достаточными для опроверженія теоріи фагоцитовъ. Бактерицидное свойство жидкостей сдѣлалось лоуун-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1888, т. IV, стр. 353.

²⁾ Id. 1888, т. IV, стр. 223.

³⁾ Id. стр. 318.

гомъ при множествѣ изслѣдованій, всегда направленныхъ къ той же цѣли: замѣнить роль фагоцитоза бактерициднымъ свойствомъ жидкостей. Совершенно излишне утомлять читателя перечнемъ слишкомъ большого числа статей, появившихся по этому поводу на всѣхъ европейскихъ языкахъ, но невозможно умолчать о работахъ нѣсколькихъ главныхъ сторонниковъ гуморальной теоріи невосприимчивости.

Первое мѣсто между этими работами несомнѣнно принадлежитъ статьѣ фонъ-Беринга ¹⁾ объ естественномъ иммунитѣ бѣлыхъ крысъ къ сибирской язвѣ. Какъ было уже сказано въ 6-й главѣ этой книги, фонъ-Берингъ открылъ очень замѣчательное свойство крови крысы весьма быстро разрушать сибиреязвенныя палочки. Онъ, не колеблясь, вывелъ изъ этого, что это бактерицидное свойство жидкости должно привести къ сильному сопротивленію крысы относительно сибирской язвы. Мы имѣемъ, слѣдовательно, въ этомъ случаѣ примѣръ, въ которомъ невосприимчивость никоимъ образомъ не зависитъ отъ фагоцитоза, но единственная причина которой — чисто гуморальное свойство.

Съ цѣлью установить, дѣйствительно ли служить бактерицидная способность крови общей и существенной причиной естественной и приобретенной невосприимчивости, Берингъ, въ сотрудничествѣ съ Ниссеномъ ²⁾, выполнилъ длинный рядъ опытовъ, результаты которыхъ не подтвердили ихъ предположеній. Они нашли, что у хорошо вакцинированныхъ животныхъ противъ нѣкоторыхъ бактерий (а именно Гамалѣвскаго вибриона (*v. Metchinkowii*)), кровяная жидкость приобретаетъ сильную специфическую бактерицидную способность; но въ то же время они убѣдились въ томъ, что кровь даже хорошо предохраненныхъ животныхъ большею частью неспособна убивать микробовъ. Слѣдовательно, бактерицидная способность, по ихъ изслѣдованіямъ, оказалась ограниченной и неимѣющей общаго характера. Факты эти заставили даже фонъ-Беринга покинуть объясненіе иммунитета теорією бактерицидной способности жидкостей.

Эта теорія нашла особенно горячихъ сторонниковъ въ Мюнхенѣ. Уже на международномъ гигиеническомъ конгрессѣ 1887 г. въ Вѣнѣ Эммерихъ заявилъ, что въ крови кроликовъ, привитыхъ противъ палочки свиной краснухи, образуется необычно-

¹⁾ Centralblatt für klin. Medicin. 1888 № 38.

²⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1890, т. VIII, стр. 412.

венно дѣятельное антисептическое вещество. Ему, а не фагоцитамъ приписалъ онъ исключительную роль въ этомъ примѣрѣ приобретенной невосприимчивости. Позднѣ Эммерихъ ¹⁾ развилъ этотъ взглядъ въ работѣ, сдѣланной въ сотрудничествѣ съ Маттеи. Мы воздержимся отъ изложенія здѣсь содержанія ихъ статьи, такъ же какъ и отъ критики ихъ выводовъ, такъ какъ это было уже сдѣлано въ девятой главѣ. Ограничимся заявленіемъ, что наши собственные опыты, такъ же какъ сдѣланные позже Меннелемъ, доказали неточность утвержденій Эммериха.

Другой мюнхенскій бактериологъ, Бухнеръ ²⁾, сначала очень сочувственно отозвался о фагоцитарной теоріи. Онъ считалъ ее болѣе способной объяснить общность явленій иммунитета, чѣмъ его собственная болѣе ранняя теорія мѣстнаго иммунитета. Но мало-по-малу онъ объявилъ формальную оппозицію теоріи клѣточного иммунитета и совершенно перешелъ въ лагерь ея противниковъ.

Онъ ³⁾ вполне присоединился къ гуморальной теоріи бактерициднаго дѣйствія жидкостей, по поводу которой выполнилъ нѣсколько значительныхъ работъ. Ему легко было подтвердить открытіе Нетталля относительно исчезновенія микробициднаго дѣйствія послѣ нагрѣванія дефибрированной крови до 55°; къ этому основному понятію онъ прибавилъ много другихъ очень цѣнныхъ фактовъ. Онъ выяснилъ роль солей въ этомъ бактерицидномъ свойствѣ и очень настаивалъ на томъ фактѣ, что способность эта зависитъ отъ присутствія особеннаго бѣлковаго вещества, которому онъ далъ названіе алексина. Бухнеръ ⁴⁾ успѣшно возражалъ противъ высказанной мною мысли о томъ, что бактерицидная способность жидкостей сводится преимущественно къ плазмолитическому дѣйствію кровяной сыворотки на нѣкоторыхъ микробовъ. Несомнѣнно, что моя гипотеза приложима только въ исключительныхъ случаяхъ и что бактерицидное дѣйствіе главнымъ образомъ зависитъ отъ алексиновъ. Бухнеръ также облегчилъ изученіе этого дѣйствія, показавъ, что красные кровяные шарики чуждаго вида, подъ влияніемъ крови и серума, разрушаются точно такъ же, какъ и микробы.

Въ то время, какъ Флюгге, фонъ-Берингъ и многіе другіе изъ прежнихъ сторонниковъ бактерицидной способности жидкостей

¹⁾ Fortschritte der Medicin, 1887, т. V, стр. 653.

²⁾ Münchener medic. Wochenschr., 1887.

³⁾ Centralblatt für Bacteriologie, 1891, т. X, стр. 727.

⁴⁾ Ibid., 1890, т. VII, стр. 65.

болѣе или менѣе отказались отъ примѣненія ея къ объясненію невоспримчивости, Бухнеръ оставался ей вѣренъ и старался, насколько возможно, поддерживать ее при помощи своихъ сотрудниковъ и учениковъ.

Во Франціи эта гуморальная теорія была принята, главнымъ образомъ, Бушаромъ ¹⁾ и его учениками, между которыми я долженъ упомянуть Шаррѣна и Роже. Они пытались подтвердить ее личными изслѣдованіями, выполненными преимущественно съ палочкой синяго гноя. Ученые эти развили теорію особенно относительно пріобрѣтенной невоспримчивости. Сравненіе развитія способа палочки синяго гноя въ серумѣ чувствительныхъ и предохраненныхъ животныхъ того же вида убѣдило ихъ въ сильномъ значеніи вліянія жидкостей. Въ тѣхъ случаяхъ, когда послѣднія не были въ состояніи убить микробовъ, онѣ все же имѣли на нихъ вредное вліяніе или тѣмъ, что ослабляли ихъ вирулентность, или тѣмъ, что болѣе или менѣе значительно измѣняли ихъ со стороны строенія или функций. Школа Бушара всегда считала главной причиной естественнаго или пріобрѣтеннаго иммунитета свойства жидкостей. Фагоциты, по ея мнѣнію, играли только второстепенную роль или удаляя трупы микробовъ, или же поглощая бактерій, ставшихъ безвредными подъ вліяніемъ жидкостей.

Гуморальная теорія иммунитета, съ нѣкоторыми легкими измѣненіями, стала общераспространенной во всѣхъ странахъ и очень многіе ученые признали ее безъ ограниченій. Но нѣкоторые наблюдатели имѣли смѣлость пойти противъ общаго теченія и высказали принципиальныя возраженія противъ теоріи бактерицидной способности жидкостей. Подтвердивъ главные факты, установленные сторонниками этой теоріи, они поставили вопросъ, дѣйствительно ли явленія разрушенія микробовъ, наблюдаемая *in vitro*, сходны съ происходящими внутри невоспримчиваго организма.

Уже простой общій взглядъ, брошенный на сумму такъ старательно собранныхъ данныхъ, достаточно показывалъ, что параллель эта въ дѣйствительности не существуетъ. Кровь животныхъ, чувствительныхъ къ нѣкоторымъ микробамъ, оказывалась бактерицидной для нихъ въ то время, какъ кровь нечувствительныхъ животныхъ—не была въ состояніи разрушить ихъ. Такіе примѣры такъ многочисленны, что бесполезно даже перечислять ихъ. Съ другой стороны бактерицидное свойство жидкостей, столь явное

¹⁾ Les microbes pathogènes. Paris, 1892.

относительно нѣкоторыхъ патогенныхъ микробовъ, какъ сибире-язвенная бактеридія и особенно холерный вибрионъ и тифозный коккобациллъ, или ничтожно, или отсутствуетъ по отношенію къ такимъ бактеріямъ, къ которымъ многія животныя невоспримчивы.

Всѣ эти факты вызываютъ сомнѣніе относительно преобладающей роли бактерицидной способности въ организмѣ при невоспримчивости.

Любаршъ ¹⁾ возсталъ противъ гуморальной теоріи, показавъ многочисленными и тщательными опытами, что животныя, жидкости которыхъ очень бактерицидны *in vitro*, очень чувствительны къ гораздо меньшему количеству бактерій того же вида, введенныхъ въ организмъ. Такъ, дефибрированная кровь и кровяная сыворотка кроликовъ въ короткое время разрушаютъ массу бактеридій, въ то время какъ сами кролики заражаются смертельной сибирской язвой послѣ впрыскиванія небольшого числа этихъ микробовъ въ кровяные сосуды. Это противорѣчіе могло объясняться только глубокими измѣненіями, претерпѣваемыми кровью внѣ организма. Какъ было уже сказано въ 6-й главѣ, однородные факты были найдены относительно сибирской язвы крысъ Ганкинымъ, Ру и мною.

Въ первый разъ публично заговорили о новыхъ теоріяхъ невоспримчивости на международномъ медицинскомъ конгрессѣ 1890 года въ Берлинѣ. Въ рѣчахъ, произнесенныхъ на общихъ собраніяхъ, корифей научной медицины нѣсколькихъ странъ представили сводъ своихъ мнѣній по этому вопросу. Кохъ ²⁾ въ своемъ достопамятномъ сообщеніи объявилъ, что новыя научныя приобрѣтенія подорвали основы фагоцитарной теоріи и что поэтому послѣдняя должна уступить мѣсто гуморальной теоріи иммунитета. Бушаръ сталъ на болѣе примирительную точку зрѣнія, но и по его мнѣнію первичной и существенной причиной невоспримчивости была все-таки бактерицидная способность жидкостей. Вмѣшательство фагоцитовъ наступаетъ только позднѣе, для заканчиванія дѣла, начатаго безъ нихъ. Листеръ ³⁾, наоборотъ, гораздо благопріятнѣе высказался по поводу фагоцитарной теоріи. Ученый этотъ, великій не только какъ хирургъ, но, можетъ быть еще болѣе, какъ мыслитель и обобщитель, совершенно специально заинтересовался вопросомъ невоспримчивости. Съ цѣлью выяснить этотъ столь сложный и въ то же время важный вопросъ,

¹⁾ Centralblatt für Bacteriologie, 1889, т. VI, стр. 481, 529.

²⁾ Ueber bacteriologische Forschung. Berlin, 1890.

³⁾ The present position of antiseptic surgery. Berlin, 1890.

Листеръ воспользовался собраніемъ международнаго гигиеническаго конгресса въ Лондонѣ въ 1891 году, для того чтобы возбудить обмѣнъ мыслей между сторонниками различныхъ теорій иммунитета. Онъ посвятилъ цѣлое засѣданіе бактериологической секціи подъ своимъ предсѣдательствомъ для разбора этого вопроса. Бухнеръ ¹⁾ представилъ сообщеніе, составленное исключительно съ точки зрѣнія гуморальной теоріи и посвященное доказательству незначительности фагоцитоза, а также преобладающаго значенія алексиновъ, растворенныхъ въ жидкостяхъ и обращающихся въ кровяной плазмѣ. Онъ старался согласить факты, наблюдаемые *in vitro* относительно бактерицидной способности серумовъ, съ специальными условіями, встрѣчающимися въ организмѣ. А, именно, онъ настаивалъ на томъ пунктѣ, что въ крови и въ органахъ алексины не могутъ дѣйствовать съ такой быстротой, какъ въ пробиркахъ съ серумомъ. Такимъ образомъ онъ призналъ, что между бактерициднымъ дѣйствіемъ *in vitro* и внутри организма существуетъ значительная разница; но онъ не соглашался приписать ее вмѣшательству фагоцитовъ во второмъ случаѣ.

Ру ²⁾ сдѣлалъ второе сообщеніе объ иммунитѣ въ теченіе того же засѣданія и очень опредѣленно высказался въ пользу клѣточной теоріи. Будучи химикомъ по своему направленію, онъ сначала склонялся къ гуморальнымъ теоріямъ невосприимчивости; работая съ Пастеромъ и рядомъ съ нимъ, онъ, съ самаго начала новой научной медицинской эры, сдѣлалъ многочисленные опыты относительно роли жидкостей при иммунитѣ. Но такъ какъ опыты эти не давали достаточно точныхъ и опредѣленныхъ результатовъ, то были вскорѣ прекращены. Однако, приверженность Ру къ гуморальнымъ теоріямъ обнаруживалась въ его работахъ, выполненныхъ отчасти вмѣстѣ съ Шамберланомъ ³⁾ по поводу предохранительныхъ прививокъ микробными продуктами. Позднѣе, основательно познакомившись съ нѣкоторыми фактами, касающимися приобрѣтенной и естественной невосприимчивости, онъ присоединился къ клѣточному воззрѣнію и развилъ его въ своемъ сообщеніи, сдѣланномъ на лондонскомъ конгрессѣ.

Нѣсколько микробиологовъ приняли участіе въ преніяхъ и я самъ ⁴⁾ могъ сообщить факты, касающіеся невосприимчивости

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift. 1891, стр. 551, 547.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 517.

³⁾ Id. 1887, т. I, стр. 517.

⁴⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1891, т. V, стр. 465. 534.

морскихъ свинокъ, пріобрѣтенной вслѣдствіе предохранительныхъ прививокъ противъ вибриона Гамалѣи. Я выбралъ именно этотъ примѣръ, потому что, по Берингу и Ниссену, онъ представляетъ самый лучший примѣръ бактерицидной способности, развившейся въ теченіе иммунизации. Я могъ привести доказательства того, что въ предохраненномъ организмѣ вышеназванный микробъ, несмотря на сильную бактерицидную способность кровяной сыворотки *in vitro*, очень долго сохраняется и что онъ разрушается фагоцитами, поглощающими его живымъ. Въ этомъ примѣрѣ я нашелъ, что лейкоциты эксудата, поглотивъ вибрионовъ, могутъ давать начало культурамъ послѣднихъ, если были удалены изъ организма и перенесены въ висячей каплѣ въ термостатъ.

Многимъ членамъ конгресса должно было показаться знаменательнымъ, что даже въ случаѣ, казавшемся всего благопріятнѣе для гуморальнаго пониманія пріобрѣтенной невосприимчивости, фагоциты, однако, играютъ преобладающую роль. И въ самомъ дѣлѣ, нѣсколько ученыхъ, присутствовавшихъ при преніяхъ, вынесли впечатлѣніе, что теорія фагоцитовъ не была опровергнута ея противниками.

Въ это время почти еще не былъ затронутъ вопросъ о значеніи антитоксиновъ съ точки зрѣнія невосприимчивости. Великое открытіе Беринга и Китазато было уже всѣми признано, но ему не приписывали общаго значенія. И дѣйствительно, антитоксическая способность жидкостей, доказанная относительно тетануса и дифтерита и распространенная превосходными опытами Эрлиха на растительные токсины (рицинъ, абринъ, робинъ), представлялась скорѣе частнымъ случаемъ, чѣмъ общимъ явленіемъ. Ру въ этомъ смыслѣ и отвелъ ей мѣсто въ главѣ о невосприимчивости. Объ болѣзни, противъ которыхъ открыты были антитоксическіе серумы, дѣйствительно отличаются отъ большинства интоксикацій локализацией микробовъ и обильнымъ выдѣленіемъ токсиновъ.

Вопросъ этотъ былъ поднятъ только послѣ лондонскаго конгресса. Берингъ думалъ, что антитоксическая способность жидкостей распространена вообще во всѣхъ случаяхъ пріобрѣтеннаго иммунитета, и что микробы, введенные въ организмъ, обладающій этимъ свойствомъ, становятся неспособными вызвать заболѣванія. Нѣкоторые факты, собранные въ лабораторіи Бушара, говорятъ въ пользу только что упомянутой гипотезы. Съ цѣлью выяснитъ этотъ вопросъ, тотчасъ послѣ конца конгресса я при-

нялся за изученіе пріобрѣтеннаго иммунитета кроликовъ къ микробу пнеймоэнтерита свиней. Мнѣ удалось показать ¹⁾, что въ этомъ примѣрѣ сопротивленіе организма къ микробамъ вовсе не зависитъ отъ пріобрѣтенія жидкостями антитоксической способности; послѣдняя совершенно отсутствуетъ. Въ то же время я установилъ, что серумъ предохраненныхъ кроликовъ обладаетъ очень явнымъ предохранительнымъ свойствомъ противъ зараженія коккобациллою пнеймоэнтерита. Впервые было доказано, что, независимо отъ антитоксическихъ и бактерицидныхъ свойствъ серумовъ, существуетъ еще особенная способность, а именно противозаразная. Послѣдняя представлялась мнѣ возбуждающей фагоциты.

Въ одной изъ предыдущихъ главъ было уже сказано, что до открытія антитоксиновъ, Шарль Рише и Эрикуръ ²⁾ наблюдали предохранительное вліяніе серума невоспримчивыхъ животныхъ къ стафилококку. Ученые эти ограничились приведеннымъ наблюдениемъ, не углубляясь въ механизмъ дѣйствія ихъ серума. Вотъ почему, когда Берингъ и Китазато объявили свое открытіе антитоксическихъ серумовъ, всѣ предполагали, что антистафилококкисческіе серумы одновременно и антитоксичны.

Невоспримчивость противъ свиного пнеймоэнтерита показала, что дѣло можетъ происходить совершенно иначе. Вскорѣ было доказано, что серумы предохраненнаго организма могутъ, дѣйствительно, не будучи антитоксичными, обнаруживать ту же противозаразную способность, какъ и въ примѣрѣ пнеймоэнтерита. Это было впервые доказано относительно экспериментальной болѣзни, вызванной коховскимъ холернымъ вибриономъ.

Возобновленіе холеры въ Европѣ въ 1892 году привлекло къ этой болѣзни вниманіе бактериологовъ и подало поводъ ко множеству новыхъ изслѣдованій относительно невоспримчивости къ холерному вибриону. Пфейфферъ ³⁾ напечаталъ нѣсколько интересныхъ работъ по этому вопросу. Въ то время онъ былъ директоромъ научнаго отдѣла въ берлинскомъ Коховскомъ институтѣ. У животныхъ, хорошо предохраненныхъ противъ холернаго вибриона, онъ добылъ серумъ, обладающій сильнымъ противозаразнымъ свойствомъ и вполне лишенный антитоксической способности. Даже морскія свинки, очень невоспримчивыя къ холерному перитониту, оказались весьма чувствительными къ минимальной смертельной дозѣ холернаго яда.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1892, т. VI, стр. 289.

²⁾ Comptes rendus de l'Acad. des Sciences. 1888, т. CVII, стр. 690, 748.

³⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1894, т. XVI, стр. 268.

Отсутствіе антитоксической способности жидкостей, связанное съ очень рѣзкой фагоцитарной реакціей, въ большинствѣ случаевъ естественнаго или прибрѣтеннаго иммунитета, заставило склониться въ пользу клѣточной теоріи. Невозможность, съ точки зрѣнія теоріи бактерицидной способности жидкостей, отвѣтить на вышеупомянутыя возраженія усилила это благопріятное движеніе. Какъ разъ въ то время, когда, какъ казалось, теорія фагоцитовъ наконецъ прибрѣла права гражданства, было сдѣлано открытіе, долженствующее, повидимому, совершенно разрушить ее.

И уже нѣсколько разъ упоминалъ о томъ, что попытки сторонниковъ бактерицидной теоріи жидкостей разбивались всякій разъ, когда надо было обнаружить это дѣйствіе внутри невоспримчиваго организма. Въ этихъ случаяхъ микробы, вмѣсто того чтобы разрушаться въ самой жидкости, всегда погибали внутри фагоцитовъ. Въ виду этихъ фактовъ возникло даже извѣстное примирительное движеніе для соглашенія гуморальной теоріи и фагоцитарной. Дени съ нѣкоторыми изъ своихъ сотрудниковъ, Бухнеръ и его ученики пришли къ тому выводу, что алексины — не что иное, какъ лейкоцитарные продукты. Они признавали, что фагоцитарная теорія была права, приписывая миграціи и скопленію лейкоцитовъ къ угрожаемой области серьезное значеніе въ невоспримчивости и въ выздоровленіи. Лейкоциты, дѣйствительно, являются спасительными элементами организма, но только роль эта зависитъ не отъ ихъ фагоцитарной функціи, а отъ ихъ свойства выдѣлять алексины. Это бактерицидное вещество дѣйствуетъ внѣ фагоцитовъ въ кровяной плазмѣ и въ эксудатахъ и вмѣшательство фагоцитоза позднее и второстепенное.

Это новое видоизмѣненіе бактерицидной теоріи жидкостей часто сравнивалось Бухнеромъ съ мостомъ, переброшеннымъ между гуморальной и клѣточной теоріями иммунитета.

И вдругъ, среди этого примирительнаго движенія, въ 1894 г. Пфейфферъ ¹⁾ напечаталъ работу о невоспримчивости морской свинки къ экспериментальному холерному перитониту, въ которой онъ утверждаетъ, что въ этомъ примѣрѣ разрушеніе вибрионовъ совершается безъ всякаго содѣйствія фагоцитовъ, исключительно жидкостями.

Прежде полнаго разрушенія и растворенія въ жидкостяхъ организма вибрионы превращаются въ зерна, представляя зер-

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene. 1894. т. XVIII, стр. 1, 355.

нистое перерожденіе, обозначенное нами подъ именемъ „Пфейфферовскаго явленія“.

Нѣсколько учениковъ Пфейффера подтвердили его мнѣніе относительно холернаго вибріона и распространили его на нѣкоторыхъ другихъ микробовъ, какъ, напр., тифозный коккобациллъ. По мнѣнію Пфейффера и его сотрудниковъ, разрушеніе микробовъ въ этихъ случаяхъ производится не алексинами Бухнера, но другимъ веществомъ. Предохранительный, противозаразный серумъ заключаетъ его въ одномъ бездѣятельномъ состояніи; но какъ только серумъ этотъ попадетъ въ организмъ новаго животнаго, бактерицидное вещество, подъ вліяніемъ эндотеліальныхъ клѣтокъ, становится дѣятельнымъ и способно разрушить множество вибріоновъ. Пфейфферъ¹⁾ главнымъ образомъ развилъ эту теорію въ статьѣ въ 1896 г., озаглавленной: „О новомъ основномъ законѣ иммунитета“.

Открытіе Пфейффера и его новая теорія оживили гуморальную теорію, и многіе ученые нѣкоторое время думали, что фагоцитарная теорія на этотъ разъ окончательно опровергнута.

Такимъ образомъ Френкэль²⁾ въ публичной рѣчи объявилъ, что наука въ своемъ прогрессивномъ шествіи „открыла средства защиты организма противъ его опаснѣйшихъ враговъ; средства эти не имѣютъ ничего общаго съ фагоцитозомъ и дѣйствуютъ совершенно независимо отъ фагоцитовъ. Средства эти обнаруживаютъ такое энергичное дѣйствіе, что смѣло можно отказаться отъ другихъ факторовъ защиты“. Мнѣніе это основано на открытіи антитоксина и бактерициднаго вещества, изученнаго Пфейфферомъ.

Само собой разумѣется, что какъ только я узналъ о существованіи настоящаго внѣклѣточного разрушителя микробовъ, то тотчасъ же принялся за изученіе его для того, чтобы убѣдиться въ его дѣйствительномъ значеніи въ вопросѣ невоспримчивости. Сначала я изучилъ³⁾ Пфейфферовское явленіе на холерномъ вибріонѣ и установилъ, что оно происходитъ только при исключительныхъ условіяхъ. Для того, чтобы холерные вибріоны обратились въ зерна, необходимо, чтобы предсуществующіе фагоциты подверглись сильному поврежденію. Фаголизъ (я обозначаю подъ этимъ именемъ временное поврежденіе фагоцитовъ) неизбеженъ для того, чтобы наступило Пфейфферовское явленіе въ перитонеальной жидкости. Когда его устраняютъ предварительнымъ

¹⁾ Deutsche med. Wochenschrift, 1896, стр. 97, 119.

²⁾ Schutzimpfung und Impfschutz, Marburg. 1895.

³⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1895, т. IX, стр. 433.

подготовленіемъ фагоцитовъ впрыскиваніемъ различныхъ жидкостей, то, вмѣсто Пфейфферовскаго явленія, почти мгновенно наступаетъ фагоцитазъ. Въ такихъ областяхъ, гдѣ или вовсе, или почти нѣтъ преобладающихъ лейкоцитовъ, какъ въ подкожной клѣтчаткѣ, Пфейфферовское явленіе вовсе не наступаетъ.

Даже съ холернымъ вибриономъ внѣклѣточное разрушеніе наблюдается только въ исключительныхъ случаяхъ. Большинство другихъ патогенныхъ микробовъ даже вовсе не претерпѣваетъ этого разрушенія въ тѣхъ условіяхъ, когда холерный вибрионъ явно обнаруживаетъ Пфейфферовское явленіе. Факты эти позволяютъ намъ заключить, что разрушеніе микробовъ производится въ организмѣ растворительными ферментами фагоцитарнаго пищеваренія. Послѣдніе, при нормальномъ состояніи фагоцитовъ, находятся внутри ихъ и высвобождаются изъ нихъ во время разрушенія или временнаго поврежденія этихъ клѣтокъ. Такой выводъ находился въ полномъ противорѣчій съ теоріей и съ утвержденіями Пфейффера, признающаго важное значеніе эндотелиальныхъ выдѣленій. Для разрѣшенія этого противорѣчія я попытался получить Пфейфферовское явленіе внѣ организма, слѣдовательно независимо отъ участія брюшиннаго эндотелия. И дѣйствительно, оказалось достаточнымъ прибавить немного брюшной лимфы, богатой лейкоцитами, къ недѣятельному противозаразному серуму, чтобы вызвать въ висячихъ капляхъ зернистое превращеніе холерныхъ вибрионовъ.

Бордэ ¹⁾ повторилъ этотъ опытъ въ моей лабораторіи съ цѣлью опредѣлить его внутренній механизмъ. Ему удалось получить Пфейфферовское явленіе *in vitro*, не только прибавляя къ специфическому серуму брюшную лимфу новой морской свинки, но и просто каплю свѣжей кровяной сыворотки того же животнаго. Разборъ явленій, происходящихъ при этихъ условіяхъ, привелъ Бордэ къ слѣдующему выводу: разрушеніе микробовъ у предохраненныхъ животныхъ производится при содѣйствіи двухъ веществъ. Одно изъ нихъ—алексинъ Бухнера, находящійся въ фагоцитахъ при нормальныхъ условіяхъ; оно вызываетъ бактериолизъ, въ строгомъ смыслѣ, когда находится внутри лейкоцитовъ, или когда высвобождается изъ нихъ во время фаголиза. Но для этого алексину необходимо содѣйствіе другого вещества. Послѣднее—предохранительное вещество, или „*substance sensibilisatrice*“ Бордэ. Оно циркулируетъ въ плазмѣ и имѣетъ

¹⁾ *Annales de l'Institut Pasteur*, 1895, т. IX, стр. 462; 1896, т. X, стр. 760.

специфическій характеръ, вовсе не свойственный алексину. Мнѣ нечего здѣсь больше останавливаться на этой теоріи, такъ какъ она была достаточно развита въ этомъ сочиненіи.

Только что приведенныя мною данныя относительно ограниченной роли Пфейфферовскаго явленія и его механизма были оспариваемы самимъ Пфейфферомъ и нѣкоторыми другими наблюдателями. Вообще же онѣ были подтверждены такъ, что нельзя болѣе сомнѣваться въ ихъ точности. Взглядъ Бордэ на механизмъ бактериолиза также возбудилъ возраженія. Такъ, Абель ¹⁾ привелъ слѣдующія возраженія: „Несмотря на несомнѣнность и настойчивость большинства утверждений Бордэ относительно значенія различныхъ факторовъ, а именно лейкоцитовъ, при невосприимчивости, нельзя сомнѣваться въ томъ, что послѣдующія изслѣдованія видоизмѣнятъ и внесутъ поправки въ его мнѣнія, которыя мы не вполне раздѣляемъ въ Германіи. До сихъ поръ въ этихъ вопросахъ Пфейфферъ всегда оказывался правымъ. Его основательныя и безпристрастныя изслѣдованія сдѣлали его, по выраженію любителей спорта, любимцемъ всѣхъ тѣхъ, кто внимательно слѣдитъ за международнымъ поединкомъ на аренѣ вопроса иммунитета“. Абель, несомнѣнно, очень достойный бактериологъ, но онъ плохой пророкъ и не правъ также, становясь на націоналистическую точку зрѣнія ²⁾.

Въ Германіи очень интересуются научнымъ движеніемъ и совершенно естественно, что тамъ занимаютъ критикой и разборомъ новыхъ и оригинальныхъ теорій. Но этого недостаточно для того, чтобы возраженіемъ противъ извѣстнаго мнѣнія являлось непризнаніе его въ Германіи. Въ странѣ этой, столь продуктивной въ научномъ отношеніи, мы встрѣчаемъ сторонниковъ самыхъ разнообразныхъ мнѣній. Какъ-бы то ни было, въ несогласіи между Пфейфферомъ съ одной стороны и Бордэ и мною — съ другой, дѣло произошло не совершенно такъ, какъ было предсказано

¹⁾ Centralblatt für Bacteriologie 1896, т. XX, стр. 766.

²⁾ Большая ошибка въ научныхъ вопросахъ становится на націоналистическую точку зрѣнія. Но еще гораздо непростительнѣе въ задачахъ, касающихся одной науки, — становится личную точку зрѣнія. Однако это нѣсколько разъ случалось при спорахъ по поводу фагоцитоза. Нѣсколько недовольныхъ учениковъ пытались метить мнѣ, напечатать работы и критики, направленныя противъ теоріи фагоцитовъ. Не сомнѣваясь на счетъ явныхъ побужденій этихъ статей, я считаю себя въ полномъ правѣ не упоминать о нихъ въ этой книгѣ, въ которой стою на чисто научной точкѣ зрѣнія и въ которой, елико возможно, стараюсь имѣть въ виду всѣ сдѣланныя мнѣ возраженія.

Абелемъ. Оба вещества, дѣйствующія при разрушеніи микробовъ, теперь всѣми признаны.

Тѣсная связь между алексинами и лейкоцитами также признана очень большимъ числомъ ученыхъ. Тотъ фактъ, что алексины остаются заключенными внутри фагоцитовъ, былъ подтвержденъ нѣсколькими наблюдателями и приобрѣлъ очень наглядное доказательство, благодаря опытамъ Женгу о сравнительномъ дѣйствіи серума и кровяной плазмы на микробовъ. Нѣкоторые ученые сначала отрицали фактъ фаголиза, но онъ былъ провѣренъ нѣсколькими другими учеными и теперь сталъ безспорнымъ.

Труднѣе обнаружить отношенія между предохранительнымъ веществомъ (*sensibilisatrice*) и фагоцитами, чѣмъ между алексиномъ и лейкоцитами. Однако опыты Пфейффера и Маркса ¹⁾ привели ихъ къ признанію того, что первое происходитъ изъ селезенки, лимфатическихъ железъ и костнаго мозга, т. е. изъ преимущественно фагоцитарныхъ органовъ. Результатъ этотъ былъ подтвержденъ Дейтчомъ и долженъ считаться окончательно установленнымъ.

И такъ, всѣ данныя, собранныя за эти послѣдніе годы, подтвердили то мнѣніе, по которому уничтоженіе микробовъ въ невоспримчивомъ организмѣ—является частнымъ случаемъ рассасыванія организованныхъ элементовъ. Эта истина была настолько признана въ нашей лабораторіи, что аналогія между бактериолизомъ и разрушеніемъ животныхъ клѣтокъ представлялась совершенно естественной. Уже нѣсколько лѣтъ какъ Бордэ наблюдалъ, что кровяная сыворотка нѣкоторыхъ животныхъ обнаруживаетъ большое сходство въ агглютинативномъ дѣйствіи на микробовъ и на красныхъ кровяныхъ шариковъ. Изучая въ 1898 г. судьбу спириллъ гуся въ брюшной полости морскихъ свинокъ (объ этомъ шла рѣчь въ 6 главѣ), я замѣтилъ, что микробы эти подвержены какъ внутри, такъ и внѣ фагоцитарнымъ измѣненіямъ, совершенно сходнымъ съ тѣми, которыя претерпѣваютъ красные шарики гуся. Фактъ этотъ, какъ мнѣ кажется, вполне согласуется со всѣмъ извѣстнымъ намъ относительно рассасыванія клѣточныхъ элементовъ и внутри-клѣточного пищеваренія.

Бордэ ²⁾ подготовленный своими предыдущими изслѣдованіями агглютинаціи красныхъ шариковъ, сталъ изучать судьбу ихъ въ организмѣ. Ему легко удалось установить тѣсное родство

¹⁾ Zeitschrift für Hygiene, 1898, т. XXVII, стр. 272.

²⁾ Annales de l'Institut Pasteur, 1898, т. XII, р. 688; 1899. т. XIII, стр. 273.

между развитіемъ бактериолитической способности и гемолитическаго свойства серума животныхъ, подготовленныхъ повторными впрыскиваніями бактерій въ кровь. Его результаты были тотчасъ подтверждены Эрлихомъ и Моргенротомъ ¹⁾. Они прибавили къ нимъ еще тотъ существенный фактъ, что вызывающее чувствительность вещество Бордэ (sensibilisatrice), или промежуточное вещество (Эр. и Морг.)—способно фиксироваться на красныхъ кровяныхъ шарикахъ.

Работы относительно гемолиза, сдѣланныя въ теченіе этихъ послѣднихъ трехъ лѣтъ Эрлихомъ и Моргенротомъ съ одной стороны и Бордэ—съ другой, позволили глубже познакомиться съ механизмомъ дѣйствія обоихъ веществъ на микробовъ и на животныя клѣтки. Эрлихъ распространилъ на бактериолитическія вещества свою остроумную теорію антитоксиновъ, которыхъ онъ считаетъ боковыми цѣпями, оторвавшимися отъ клѣтокъ и способными всасывать токсины. Въ цѣломъ рядѣ выдающихся работъ, выполненныхъ большею частью въ сотрудничествѣ съ Моргенротомъ, Эрлихъ развилъ свою теорію, пытающуюся объяснить внутренній механизмъ разрушенія микробовъ и нейтрализаціи ихъ ядовъ. Теорія эта еще въ періодѣ разгара своего развитія. Нѣкоторые пункты ея находятся въ противорѣчій съ иными выводами Бордэ. Въ то время, какъ послѣдній думаетъ, что предохранительное вещество (sensibilisatrice) фиксируется какъ протрава, Эрлихъ предполагаетъ, что оно входитъ въ химическое сродство съ молекулярными группами микробовъ и животныхъ клѣтокъ. Для Бордэ—алексинъ одного и того-же животнаго вида—одно и то-же вещество. Эрлихъ-же энергично поддерживаетъ множественность алексиновъ, обозначаемыхъ имъ подъ именемъ дополнителей.

Это несогласіе подало поводъ къ весьма интересному обмѣну мыслей и привело къ замѣчательно остроумнымъ опытамъ; но надо сознаться, что еще не всѣ спорные пункты окончательно разрѣшены. Мы, очевидно, здѣсь имѣемъ дѣло съ новымъ путемъ изслѣдованій, обѣщающимъ привести къ плодотворнѣйшимъ научнымъ результатамъ.

Въ нѣсколькихъ главахъ этого сочиненія мы изложили основныя начала теоріи Эрлиха. Часто думали, что послѣдняя идетъ въ разрѣзъ съ принципами фагоцитарной теоріи, но мы уже объяснили, что мнѣніе это не вѣрно. Правда, что Эрлихъ допу-

¹⁾ Berliner klinische Wochenschrift. 1899. стр. 6.

скаеть, будто бактериолитическіе и цитотоксическіе ферменты, названные нами цитазами (алексины или дополнители) циркулируютъ въ растворенномъ состояніи въ кровяной плазмѣ, въ то время, какъ съ точки зрѣнія фагоцитной теоріи они, при нормальныхъ условіяхъ, находятся внутри фагоцитовъ. Но мнѣніе это не имѣеть ничего общаго съ основой теоріи пріемниковъ или боковыхъ цѣпей Эрлиха, по которой антитоксины и нѣкоторыя другія противовещества (anticorps)—промежуточные вещества—разсматриваются какъ продукты, отдѣленные отъ клѣтокъ и имѣющіе сродство съ токсинами и микробными продуктами.

Теорія фагоцитовъ старается установить роль этихъ клѣтокъ въ разрушеніи микробовъ. Она допускаеть, что жизненные проявленія фагоцитовъ, каковы: чувствительность ихъ, подвижность и прожорливость—составляютъ существенныя условія для освобожденія организма отъ микробовъ, потому что настоящій бактерицидный ферментъ заключенъ внутри фагоцитовъ, исключая случаевъ фаголиза. Уничтоженіе микробовъ слѣдуетъ законамъ, управляющимъ рассасываніемъ клѣточныхъ элементовъ вообще. Рассасываніе это въ концѣ концовъ производится двумя растворимыми пищеварительными ферментами. Одинъ изъ нихъ (*фиксаторъ*) легко выдѣляется лейкоцитомъ въ плазму крови и экссудатовъ. Фагоцитарная теорія стремится установить эти основныя начала на сколько возможно точнѣе, но она не рискуеть проникнуть въ глубину явленій внутриклѣточного пищеваренія, относящихся къ дѣйствию растворимыхъ ферментовъ вообще. Задача же эта еще далеко не достаточно разрѣшена.

Не смотря на очень многочисленныя возраженія, главныя изъ которыхъ были уже упомянуты, теорія фагоцитовъ въ указанныхъ предѣлахъ не только не была опровергнута, но все болѣе и болѣе упрочивалась, благодаря большому количеству работъ, сдѣланныхъ съ ея основанія.

Вотъ почему за послѣдніе годы опозиція утихла и мнѣнія ученыхъ стали благоприятнѣе относительно роли фагоцитоза при иммунитѣ.

Вскорѣ послѣ гигиеническаго конгресса 1891 г., Лондонское Общество Патологій посвятило нѣсколько засѣданій разбору вопроса иммунитета. Многіе знаменитые ученые приняли участіе въ этихъ спорахъ, вообще благоприятныхъ для фагоцитарной теоріи ¹⁾.

¹⁾ British med. Journal. 1892, стр. 373, 492, 591, 604.

Краткій отчетъ этихъ преній былъ сообщенъ въ Deutsche med. Wochenschr. 1892, p. 296.

Въ Буда-Пештѣ, на международномъ гигиеническомъ конгрессѣ 1894 г., вновь былъ поднятъ вопросъ о невоспримчивости. Бухнеръ ¹⁾ прочелъ сообщеніе, въ которомъ онъ очень настаивалъ на фагоцитарномъ происхожденіи алексиновъ; онъ считалъ, что фактъ этотъ особенно способствуетъ сближенію бактерицидной теоріи жидкостей съ фагоцитарной теоріей. Но только, по его мнѣнію, алексины, выдѣляемые лейкоцитами, должны были, главнымъ образомъ, дѣйствовать въ плазмѣ крови и экссудатовъ. Фагоцитозъ-же является, по Бухнеру, вторичнымъ вмѣшательствомъ, служащимъ для поглощенія микробовъ, раньше убитыхъ или серьезно поврежденныхъ алексинами жидкостей.

Въ своемъ послѣднемъ отчетѣ этого вопроса, представленномъ на международномъ медицинскомъ конгрессѣ 1900 года въ Парижѣ, Бухнеръ ²⁾ настаиваетъ на своей теоріи лейкоцитарныхъ выдѣленій. Но онъ дѣлаетъ еще шагъ впередъ къ сближенію съ фагоцитарной теоріей, по крайней мѣрѣ относительно естественнаго иммунитета. Онъ соглашается допустить, что фагоцитарная дѣятельность имѣетъ во многихъ случаяхъ рѣшающее значеніе для успѣшной борьбы съ заразными процессами, а именно въ тѣхъ случаяхъ, когда выдѣленные алексины вызываютъ одно только мимолетное ослабленіе въ жизнѣдѣятельности бактерій. При этихъ условіяхъ бактеріи видоизмѣнены только, поскольку ихъ химическая дѣятельность стала скрытой; но послѣдняя могла-бы вновь вернуться къ полной жизнѣдѣятельности, если-бы фагоциты не оказались тутъ, чтобы помѣшать этому. Взглядъ этотъ, во всякомъ случаѣ, далекъ отъ прежней теоріи, по которой фагоциты считались способными поглощать исключительно мертвыхъ или безобидныхъ бактерій.

Другой противникъ фагоцитной теоріи — Берингъ ³⁾ отводитъ ей мѣсто не только въ нѣкоторыхъ примѣрахъ естественнаго иммунитета, но даже въ нѣкоторыхъ случаяхъ пріобрѣтенной невоспримчивости, какъ въ примѣрѣ иммунитета овецъ, предохраненныхъ противъ сибирской язвы. О послѣднемъ было упомянуто въ 8-ой главѣ (см. выше стр. 255).

Было-бы слишкомъ длинно излагать здѣсь измѣненія мнѣній относительно фагоцитарной теоріи, происшедшія въ теченіе послѣднихъ лѣтъ. Поэтому мы ограничимся нѣсколькими при-

¹⁾ Münchener med. Wochenschrift 1894, стр. 717.

²⁾ Münchener med. Wochenschr. 1894, стр. 717.

³⁾ Encyclop. Jahrbücher. 1900 т. IX, стр. 203.

мѣрами, представленными намъ наиболѣе рѣзкими противниками теоріи фагоцитовъ. Такъ Флюгге, высказывавшійся категорически противъ клѣточной и въ пользу гуморальной теоріи, вернулся къ этому вопросу въ своемъ Учебникѣ Гигіены. Въ первомъ изданіи 1889 года онъ выражается слѣдующимъ образомъ ¹⁾: „По новымъ изслѣдованіямъ становится однако вѣроятнымъ, что въ большинствѣ случаевъ фагоциты захватываютъ заразныя начала не живыми, но уже мертвыми, и что, слѣдовательно, имъ никоимъ образомъ не принадлежитъ рѣшающая роль въ защитѣ организма.

Наоборотъ, доказано, что кровь и кровяная плазма теплокровныхъ животныхъ способны разрушать въ очень непродолжительное время громадныя количества патогенныхъ бактерій“ и т. д.

Въ 4-омъ изданіи того - же учебника, напечатанномъ въ 1897 году, соотвѣтствующее мѣсто замѣнено слѣдующимъ ²⁾: „По новымъ изслѣдованіямъ становится однако вѣроятнымъ, что теорія Мечникова не вполне способна объяснить процессъ невосприимчивости“. Слѣдуетъ развитіе этого въ болѣе или менѣе примирительномъ и эклектическомъ духѣ.

Для второго примѣра возьмемъ „Учебникъ Бактеріологіи“ Гюнтера, очень распространенный какъ въ оригиналѣ, такъ и въ переводахъ.

Въ первомъ изданіи 1890 года ³⁾ отзывъ о фагоцитной теоріи кратокъ: „она не выдержала критики“.

Въ пятомъ изданіи ⁴⁾ того-же сочиненія, напечатанномъ въ 1898 году, съ теоріей этой уже обращаются не такъ. Ей отводятъ мѣсто между теоріями невосприимчивости и пытаются согласить ее съ гуморальной теоріей, приблизительно въ духѣ Бухнера.

Измѣненіе въ томъ-же направленіи замѣчается также во мнѣніи Шаррѣна. Въ 1-омъ изданіи „Общей Патологіи заразныхъ болѣзней“ онъ ⁵⁾ уже сталъ на эклектическую точку зрѣнія относительно теорій невосприимчивости. Но онъ отводитъ фагоцитамъ зависимую и второстепенную роль въ то время, какъ гуморальная теорія занимаетъ у него первое мѣсто.

¹⁾ Grundriss der Hygiene 1889, стр. 487.

²⁾ Grundriss der Hygiene. 4 изд. 1897, стр. 507.

³⁾ Einführung in das Studium der Bacteriologie. 1890, стр. 146.

⁴⁾ Id 5-ое изданіе, 1898 г., стр. 275.

⁵⁾ Traité de Médecine de Charcot. Bouchard et Brissaud, т. I. 1891, стр. 219, 230.

Во 2-мъ изданіи того-же сочиненія, появившемся семь лѣтъ спустя ¹⁾, значеніе фагоцитоза признано гораздо болѣе широкимъ, судя по слѣдующимъ строкамъ: „что касается меня, то я всегда допускалъ фагоцитозъ; я также всегда допускалъ существованіе специфическихъ гуморальныхъ началъ; съ 1888 года я показалъ *in vitro*, что микробы измѣняются внѣ клѣтокъ; но я не зналъ, изъ какихъ группъ анатомическихъ элементовъ происходятъ эти начала; я преувеличивалъ ихъ значеніе; только установленіе ихъ происхожденія и значенія можетъ сблизить обѣ теоріи“ (ст. 250). „Въ концѣ концовъ защита основана на двухъ крупныхъ явленіяхъ: на дѣятельности клѣтокъ,—фагоцитарномъ на первомъ планѣ,—а затѣмъ на гуморальныхъ вліяніяхъ, однихъ бактерицидныхъ, вредныхъ для живыхъ микробовъ, другихъ—антитоксическихъ, вредныхъ для ихъ выдѣленій“ (р. 253).

Въ то время, какъ фагоцитная теорія упрочилась доказательствами во-первыхъ того, что фагоциты, въ случаяхъ невоспримчивости, поглощаютъ и уничтожаютъ живыхъ и вирулентныхъ микробовъ, безъ того, чтобы токсины послѣднихъ были устранены; во-вторыхъ того, что фагоциты всасываютъ ядовитыя вещества; въ третьихъ — того, что фагоциты содержатъ бактерицидные цитазы и производятъ фиксаторы, — гуморальныя теоріи, несмотря на всѣ старанія поддержать ихъ, никогда не могли развиться въ формѣ сколько нибудь общихъ теорій. Нѣкоторые ученые, въ высшей степени расположенные къ гуморальнымъ теоріямъ, пытались въ общемъ резюмировать ихъ. Такъ Штернъ ²⁾, а затѣмъ Франкъ ³⁾ напечатали отчеты о работахъ, касающихся свойствъ жидкостей и роли ихъ въ иммунитетѣ. Отчеты эти были составлены очень тщательно и безпристрастно. Они слѣдующимъ образомъ резюмируютъ вопросъ. Штернъ пришелъ къ тому выводу, что невозможно „всегда доказать существованіе отношеній между бактерициднымъ дѣйствіемъ крови и иммунитетомъ во всѣхъ инфекціяхъ. Въ нѣкоторыхъ случаяхъ, однако, связь эта такъ очевидна, что для этихъ примѣровъ — причинная связь между обонми факторами въ высшей степени правдоподобна“. Франкъ выражается слѣдующимъ образомъ: „самымъ очевиднымъ образомъ вытекаетъ, что невоспримчивость животнаго — естественная или приобрѣтенная, только въ нѣкоторыхъ исклю-

¹⁾ Id. 2-a édition 1898, т. I, р. р. 250, 254.

²⁾ Centralblatt für allgem. Pathologie. 1894, т. V. р. 212.

³⁾ Lubarsch u Ostertag. Ergebnisse der allgem. Pathol etc. 1895. I. Abtheilung, p. 384.

чительныхъ случаяхъ связана съ бактерицидной способностью крови. Мышь — единственное животное, которое до сихъ поръ можно привести въ примѣръ абсолютной чувствительности къ сибирской язвѣ, при чемъ кровь ея вполне лишена бактерицидныхъ свойствъ. „Бактерицидное дѣйствіе кровяной сыворотки — фактъ, несомнѣнно представляющій большое біологическое значеніе; но онъ, конечно, не является общей причиной невосприимчивости, ни естественной, ни приобрѣтенной“...

Пытались оживить гуморальную теорію, допустивъ, что бактерицидное вещество — ничто иное какъ эозинофильное или псевдоэозинофильное выдѣленіе лейкоцитовъ (Кантакъ), или предположивъ, что для уничтоженія микробовъ въ организмѣ, прежде всего, необходимо вмѣшательство агглютинативнаго вещества, раствореннаго и распространеннаго въ жидкостяхъ (Максъ Груберъ). Оба эти предположенія были высказаны въ предварительной формѣ, безъ возможности воздвигнуть изъ нихъ теорію. Поэтому въ послѣдніе годы ихъ болѣе не поддерживали.

Ни одна изъ гуморальныхъ теорій иммунитета, безспорно, не могла удержаться и противостоять напору многочисленныхъ фактовъ, собранныхъ въ теченіе послѣднихъ лѣтъ.

Столь очевидное несоотвѣтствіе между бактерициднымъ свойствомъ жидкостей и иммунитетомъ объясняется тѣмъ, что микробицидныя вещества въ живомъ организмѣ заключены внутри фагоцитовъ и высвобождаются изъ послѣднихъ только когда они повреждены. Фактъ, такъ хорошо установленный Женгу, что кровяная плазма лишена бактерицидной способности, окончательно подорвалъ микробицидную теорію жидкостей, которую болѣе нельзя и отстаивать.

Гуморальныя теоріи, основанныя на антитоксическихъ и предохранительныхъ свойствахъ жидкостей, могутъ имѣть только узкое примѣненіе. Свойства эти встрѣчаются только при приобрѣтенномъ иммунитѣ, да и то они непостоянны. Многіе случаи невосприимчивости, приобрѣтенной противъ микробовъ, не сопровождаются никакой антитоксической способностью, и въ нѣсколькихъ примѣрахъ этого иммунитета жидкости не обнаруживаютъ даже предохранительной способности.

Одинъ фагоцитозъ является постояннымъ элементомъ при врожденномъ или приобрѣтенномъ иммунитѣ. Распространенность и значеніе этого фактора стали неоспоримыми.

Вполнѣ доказано, что фагоциты — чувствительныя клѣтки, реагирующія противъ организованныхъ или неорганизованныхъ

вредныхъ агентовъ. Клѣтки эти поглощаютъ микробовъ и всасываютъ растворимыя вещества. Онѣ схватываютъ живыхъ бактерій, способныхъ обнаруживать свое вредное вліяніе, и подвергаютъ ихъ дѣйствию своего клѣточного содержимаго; послѣднее способно убивать и переваривать микробовъ или мѣшать ихъ патогенному дѣйствию. Фагоциты дѣйствуютъ, благодаря своимъ жизненнымъ свойствамъ и способности обнаруживать ферментативное вліяніе на болѣзнетворныя агенты. Механизмъ этого дѣйствія еще не окончательно выясненъ. Повидимому, будущимъ изслѣдованіямъ принадлежитъ широкое и плодотворное поле изслѣдованій въ этомъ направленіи.

Современное положеніе вопроса иммунитета представляетъ въ развитіи біологической науки только стадію, способную еще къ значительному усовершенствованію.

Глава XVII.

З а к л ю ч е н і е.

Способы защиты организма противъ заразныхъ началъ. — Разсасываніе микробовъ. — Фагоциты и роль ихъ при воспаленіи. — Дѣйствіе фагоцитовъ при резорбированіи микробовъ. — Цитазы, — ферменты фагоцитовъ. — Цитазы тѣсно связаны съ фагоцитами. — Фиксаторы и роль ихъ въ приобрѣтенной невосприимчивости. — Фиксаторы выдѣляются фагоцитами и легко переходятъ въ жидкости организма. — Внутренній механизмъ дѣйствія фиксаторовъ. — Приспособленіе фагоцитовъ разрушать микробовъ при приобрѣтенной невосприимчивости. — Разница между фиксаторами и агглютинами. — Антитоксины и аналогія ихъ съ фиксаторами. — Гипотеза о происхожденіи антитоксиновъ. — Клеточный иммунитетъ носить характеръ общаго явленія. — Чувствительность и роль ея въ иммунитетѣ. — Примѣненіе теоріи иммунитета къ медицинской практикѣ.

Иммунитетъ къ заразнымъ болѣзнямъ заключается въ свойствѣ организма оставаться здоровымъ, несмотря на проникновеніе въ него заразныхъ началъ. Это понятіе обнимаетъ очень большое количество явленій, которыя не всегда могутъ быть рѣзко ограничены отъ сосѣднихъ съ ними. Съ одной стороны невосприимчивость связана съ выздоровленіемъ; съ другой — она приближается къ болѣзни. Такъ, организмъ можетъ считаться невосприимчивымъ и тогда, когда проникновеніе очень опаснаго вируса вызываетъ только незначительное недомоганіе. Однако, послѣднее сопровождается хотя и очень легкими, но болѣзненными симптомами. Поэтому и невозможно, да и бесполезно, опредѣлять точные предѣлы между иммунитетомъ и пограничными съ нимъ состояніями.

Невосприимчивость является весьма разнообразной. То она очень стойка и продолжительна, въ другихъ случаяхъ она очень непрочна и мимолетна. Иммунитетъ можетъ быть индивидуальнымъ или семейнымъ; онъ можетъ быть расовой или видовой

привилегией. Невосприимчивость часто бывает врожденной, какъ въ случаѣ такъ называемаго естественнаго иммунитета, но часто также приобрѣтенной. Эта послѣдняя категория невосприимчивости развивается или естественнымъ путемъ, послѣ приступа заразной болѣзни, или же вслѣдствіе вмѣшательства человѣка. Главнымъ средствомъ для приобрѣтенія искусственнаго иммунитета служатъ прививки вирусомъ и вакцинъ.

Явленія невосприимчивости возникли на земномъ шарѣ съ незапамятныхъ временъ. Иммунитетъ долженъ быть такого-же давняго происхожденія, какъ и болѣзнь. Самые простые и первобытные организмы принуждены постоянно вести борьбу за существованіе. Они охотятся за живыми существами, чтобы питаться ими, и защищаются отъ другихъ организмовъ для того, чтобы не стать ихъ добычей. Когда въ этой борьбѣ нападающій гораздо меньше своего противника, то первый внѣдряется въ организмъ послѣдняго и уничтожаетъ его путемъ инфекции. Въ такомъ случаѣ онъ остается внутри организма для поглощенія его содержимаго и для производства въ немъ одного или нѣсколькихъ новыхъ поколѣній. Естественная исторія одноклѣточныхъ организмовъ, растительныхъ или животныхъ, часто представляетъ намъ эти примѣры первобытнаго зараженія.

Но инфекция имѣетъ и обратную сторону. Организмъ, подвергнувшійся нападенію, защищается противъ своего мелкаго врага. Онъ дѣлаетъ это или отдѣляясь отъ него прочной оболочкой, или-же уничтожаетъ его всѣми своими наличными средствами.

Такъ какъ множество организмовъ для своего питанія должны подвергать питательныя вещества перевариванію различными химическими выдѣленіями, то они употребляютъ послѣднія въ борьбѣ противъ заразныхъ началъ: они перевариваютъ ихъ, когда только могутъ.

Одни изъ самыхъ первобытныхъ организмовъ, миксомицеты, имѣющіе видъ безформенныхъ протоплазматическихъ массъ, среднихъ между животными и растеніями, поглощаютъ различныя ипородныя тѣла. Часто имъ случается захватывать многочисленныхъ бактерій, развившихся около нихъ, на гніющемъ деревѣ, или въ иномъ мѣстѣ. Нѣкоторое время послѣднія могутъ жить внутри пищеварительныхъ вакуоль плазмодія. Но послѣдній кончаетъ тѣмъ, что перевариваетъ ихъ своими растворимыми ферментами, среднимъ между пепсиномъ и трипсиномъ. Благодаря этой пищеварительной способности, плазмодии остаются невосприимчивыми къ бактеріальнымъ инфекціямъ.

Примѣръ этотъ, выбранный между простѣйшими существами, можетъ служить прототипомъ для явленій иммунитета вообще. Въ началѣ изученія этого замѣчательнаго свойства столькихъ живыхъ существъ думали, что патогенные микробы, внутри невоспримчивыхъ существъ, встрѣчаютъ среду, непригодную для ихъ жизни или потому, что она лишена нѣкоторыхъ необходимыхъ имъ питательныхъ веществъ, или потому, что она содержитъ какія-нибудь вредныя для микробовъ вещества. Очень многочисленныя и основательныя изслѣдованія показали неточность этихъ гипотезъ. Дѣйствительно, существуютъ нѣкоторые патогенные микробы, очень взыскательные относительно своей среды. Нѣкоторые изъ нихъ развиваются только въ присутствіи особенныхъ веществъ, другіе—въ высшей степени чувствительны къ малѣйшимъ слѣдамъ ядовъ. Но таковыя являются рѣдкими исключеніями. Огромное большинство патогенныхъ микробовъ, принадлежащее къ группѣ бактерій, наоборотъ, очень легко приспособляется къ самымъ различнымъ средамъ культуры. Большинство ихъ очень хорошо живетъ и развивается въ крови или въ другихъ жидкостяхъ невоспримчиваго организма. Слѣдовательно, иммунитетъ ихъ зависитъ не отъ этой причины. Ее приходится искать между факторами, болѣе тѣсно связанными съ жизнью.

Стараясь глубже проникнуть въ эти вопросы, предположили, что невоспримчивый организмъ освобождается отъ заразныхъ микробовъ, выдѣляя ихъ наружу вмѣстѣ съ экскретами. Довольно долго настаивали на томъ, что животный организмъ способенъ переводить заразныхъ микробовъ въ почки, откуда они выдѣляются съ мочою. Но пришлось убѣдиться въ томъ, что выдѣленіе это никогда не совершается при иммунитѣ. Оно наступаетъ только тогда, когда организмъ боленъ и когда цѣлость почечнаго фильтра поражена.

Заразные микробы, попавшіе въ здоровый организмъ, остаются въ немъ болѣе или менѣе продолжительное время, но погибаютъ внутри его, не будучи выдѣленными наружу. Это исчезновеніе микробовъ совершается благодаря тому-же процессу, посредствомъ котораго плазмодій освобождается отъ бактерій, захваченныхъ имъ во время его медленныхъ странствованій по мертвымъ листьямъ или по гнилому дереву. Микробы резорбированы въ невоспримчивомъ организмѣ вслѣдствіе настоящаго пищеварительнаго акта. Замѣчательно то, что желудочно-кишечное пищевареніе, такъ хорошо приспособленное къ растворенію самыхъ

разнообразныхъ питательныхъ веществъ, большею частью неспособно переваривать патогенныхъ или другихъ микробовъ. Очень рѣдко встрѣтить растворимые ферменты кишечнаго канала, которые бы были въ состояніи переваривать микроскопическіе организмы, особенно бактерій. Вотъ почему органъ этотъ, столь богатый пищеварительными діастазами, большею частью населенъ огромнымъ количествомъ бактерій и другихъ микробовъ.

Даже у животныхъ, пища которыхъ содержитъ множество микробовъ, какъ личинки мухъ, — пищеварительные соки неспособны уничтожить ихъ. А между тѣмъ существуютъ организмы, питающіеся почти или совершенно исключительно бактеріями, и которые способны переваривать ихъ. Таковы простѣйшія, какъ амёбы и нѣкоторыя инфузоріи; не будучи снабженными никакимъ, даже зачаточнымъ пищеварительнымъ каналомъ, онѣ легко достигаютъ этого результата. Мы можемъ культивировать амёбъ на агарѣ, посявъ одновременно бактерій для ихъ питанія. Достаточно дать имъ одинъ видъ микробовъ, выбранный между патогенными формами, какъ напр. холерный вибрионъ или коккобациллъ; амёбы поглощаютъ множество такихъ бактерій живыми; онѣ ихъ убиваютъ и перевариваютъ въ своихъ пищеварительныхъ вакуоляхъ, заключающихъ рядомъ съ небольшимъ количествомъ кислоты, — амیبодіастазъ, ферментъ изъ группы трипсиновъ. Организмъ какъ низшихъ, такъ и высшихъ животныхъ, очень богатъ элементами, похожими во всѣхъ отношеніяхъ на амёбъ: таковыми являются или эпителиальныя клѣтки, которыя выпускаютъ протоплазматическіе отростки, чтобы захватить пищу и унести ее во внутрь, гдѣ она подвергается дѣйствию пищеварительныхъ ферментовъ, или это бываютъ клѣтки, расположенныя между стѣнкою тѣла и кишечнымъ каналомъ, свободно двигающіяся въ жидкостяхъ организма, или болѣе или менѣе фиксированныя въ промежуточной ткани. Въ животномъ царствѣ встрѣчается большое разнообразіе этихъ амёбидныхъ элементовъ, извѣстныхъ подъ общимъ именемъ фагоцитовъ (т. е. клѣтки, способныя поѣдать твердыя тѣла). Особенно оригинальное расположеніе фагоцитовъ встрѣчается у *Ascaris* и ихъ родичей изъ группы круглыхъ червей — *Nematodes*. Во всемъ ихъ организмѣ находится всего четыре или немного болѣе громаднхъ клѣтокъ, прикрѣпленныхъ къ стѣнкѣ тѣла. Это и есть фагоциты, выдвигающіе необыкновенно длинныя отростки, способныя прощупать всю полость тѣла.

Большинство фагоцитовъ циркулируетъ въ лимфѣ и въ крови и переходитъ въ эксудаты. У безпозвоночныхъ строеніе этихъ

бѣлыхъ шариковъ однообразіе: они являются въ видѣ маленькихъ клѣтокъ съ ядромъ и съ протоплазмой, способной обнаруживать амебодныя движенія. У позвоночныхъ находятся двѣ большія категоріи бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, изъ которыхъ одна совершенно похожа на лейкоциты безпозвоночныхъ, такъ какъ она отличается присутствіемъ одного большого ядра и амебодной протоплазмы. Это макрофаги крови и лимфы, тѣсно связанные съ макрофагами нѣкоторыхъ органовъ, каковы селезенка, лимфатическія железы и костный мозгъ. Другая категорія бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ позвоночныхъ состоитъ изъ маленькихъ амебодныхъ клѣточекъ, отличающихся формой ядра. Последнее хотя единично, но раздѣлено на нѣсколько соединенныхъ между собой лопастей. Это—микрофаги, главная особенность которыхъ, т. е. многолопастная форма ядра, есть, очевидно, приспособленіе къ скорѣйшему прохожденію черезъ стѣнку капилляровъ и мелкихъ венъ.

Выхожденіе бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ, ихъ переселеніе въ полости и ткани сквозь стѣнки сосудовъ—одно изъ главныхъ средствъ защиты организма. Какъ только заразныя начала проникли въ него, цѣлая армія бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ направляется къ угрожаемому мѣсту и вступаетъ въ борьбу съ микробами. Сначала сквозь стѣнку сосудовъ проходятъ микрофаги именно благодаря приспособленной формѣ ихъ ядра. Оно раздѣлено на нѣсколько маленькихъ лопастей, а потому каждая изъ нихъ легко проскальзываетъ сквозь крошечныя отверстія между эндотелиальными клѣтками сосудовъ. За микрофагами слѣдуютъ макрофаги и въ большемъ или меньшемъ количествѣ примѣшиваются къ эксудатамъ.

Но не одни микробы вызываютъ эту воспалительную реакцію, сопровождаемую эмиграціей и скопленіемъ лейкоцитовъ. Введеніе постороннихъ тѣлъ и асептическихъ жидкостей приводитъ къ тѣмъ-же результатамъ. Дѣйствительно, фагоциты одарены большою чувствительностью, позволяющей имъ воспринимать очень незначительныя измѣненія химическаго или физическаго состава среды, окружающей ихъ.

Прійдя къ мѣсту нахождения внѣдрившихся постороннихъ тѣлъ, лейкоциты захватываютъ ихъ на подобіе амебъ и подвергаютъ ихъ своему внутриклѣточному пищеваренію. Последнее совершается въ вакуоляхъ, содержащихъ всего чаще слабо-кислую жидкость и пищеварительные ферменты, которые мы знаемъ уже въ довольно значительномъ количествѣ.

Подобно тому, какъ амебы и инфузоріи дѣлають выборъ между мелкими организмами, окружающими ихъ, такъ и лейкоциты выбираютъ наиболѣе подходящія для нихъ тѣла. Такимъ образомъ макрофаги преимущественно захватываютъ животныя клѣтки, какъ кровяные шарики, сѣмянные тѣла и всякіе другіе элементы животнаго происхожденія. Между заразными микробами макрофаги предпочитаютъ тѣхъ, которые вызываютъ хроническія болѣзни, какъ проказу, туберкулезъ или актиномикозъ, а также и тѣхъ, которые животнаго происхожденія. Въ эту послѣднюю категорію входятъ амебодидные паразиты перемежающейся и Техасской лихорадокъ и трипанозомы. Макрофаги могутъ также поглощать бактерій острыхъ болѣзней, но, за немногими исключеніями, вмѣшательство ихъ не имѣетъ большого значенія.

Микрофаги, наоборотъ, преимущественно дѣйствуютъ при острыхъ заболѣваніяхъ. Они или вовсе, или только незначительно вмѣшиваются въ борьбу съ животными клѣтками. Такъ они только изрѣдка захватываютъ красные шарики того-же или чуждаго животнаго вида. Они также обнаруживаютъ отрицательное отношеніе къ паразитамъ животнаго происхожденія и къ нѣкоторымъ бактеріямъ, вызывающимъ хроническія заболѣванія. Въ то время, какъ макрофаги съ большой жадностью схватываютъ лепрозныхъ бациллъ, микрофаги дѣлають это только въ видѣ исключенія.

Морфологическимъ и физиологическимъ отличіямъ двухъ большихъ категорій подвижныхъ фагоцитовъ (лейкоцитовъ) также соотвѣтствуетъ различіе состава ихъ растворимыхъ ферментовъ. Подобно тому, какъ амебы перевариваютъ свою добычу помощью амебодіастаза, растворимаго фермента изъ группы трипсиновъ, такъ бѣлые кровяные шарики подвергають поглощаемыя инородныя тѣла дѣйствию своихъ цитазовъ. Послѣдніе (алексинны, или комплементы другихъ авторовъ) суть растворимые ферменты, относящіеся также къ категоріи трипсиновъ. Они дѣйствуютъ въ слабо-кислой, нейтральной или слабо-щелочной средѣ и, какъ амбодіастазъ, отличаются большой чувствительностью къ нагрѣванію. Когда цитазы заключены въ жидкостяхъ, то температура въ 55°—56° вполне разрушаетъ ихъ въ короткое время. Когда же они находятся въ эмульсии, приготовленной изъ органовъ, то чувствительность ихъ уменьшается и, чтобы совершенно уничтожить ихъ дѣйствіе, надо повысить температуру до 58°—62°.

Бордэ настаиваетъ на томъ, что цитазы очень отличаются у различныхъ животныхъ видовъ, но что у одного и того-же вида существуетъ одинъ только цитазъ. Совершенно обратнаго мнѣ-

нія Эрлихъ и Моргенротъ. По этимъ ученымъ, одинъ и тотъ же серумъ заключаетъ нѣсколько различныхъ цитазовъ, число которыхъ иногда можетъ быть очень велико. Вопросъ этотъ слишкомъ сложенъ, чтобы быть окончательно рѣшеннымъ въ настоящее время. Но кажется очень вѣроятнымъ, что у одного и того же животнаго вида существуютъ два различныхъ цитаза. Одинъ изъ нихъ дѣйствуетъ гораздо сильнѣе на животныя клѣтки, чѣмъ на бактеріи: это — макроцитазъ, находящійся въ лимфатическихъ органахъ и въ серумѣ крови. Благодаря ему, экстрактъ или настой селезенки, сальника и лимфатическихъ железъ болѣе или менѣе легко растворяетъ красныя шарики; но въ то же время эти экстракты или настои неспособны разрушать бактеріи. Когда макрофаги схватываютъ красныя шарики, снабженные ядрами, то они ихъ вполне перевариваютъ, вмѣстѣ съ ядромъ, представляющимъ такое сильное сопротивленіе. Но когда тѣ же фагоциты поглощаютъ наиболѣе удобоваримыхъ микробовъ, какъ холерныя вибрионы, то дѣйствіе ихъ слабо. Вибрионы остаются довольно долго живыми, не превращаясь въ зерна, и только съ большимъ трудомъ перевариваются и разрушаются. Цитазъ макрофаговъ или микроцитазъ отличается обратными свойствами. Онъ легко перевариваетъ многихъ микробовъ, но почти или вовсе не дѣйствуетъ на красныя шарики и другія животныя клѣтки. Эксудаты, богатые макрофагами, какъ лимфатическіе органы, или вовсе не бактерицидны, или слабо бактерицидны, но растворяютъ красныя шарики. Эксудаты же, состоящіе главнымъ образомъ изъ макрофаговъ, наоборотъ, не вредятъ краснымъ шарикамъ, но легко разрушаютъ микробовъ. Тѣмъ же свойствомъ отличается костный мозгъ: его экстрактъ и эмульсія не растворяютъ красныя шарики, но дѣйствуютъ вредно на микробовъ. А, какъ извѣстно, костный мозгъ является главнымъ очагомъ макрофаговъ.

Но когда къ макрофаговымъ эксудатамъ прибавляютъ специфическій фиксаторъ, то не наблюдается растворенія красныхъ шариковъ. Это вполне доказываетъ, что микроцитазъ дѣйствительно неспособенъ повреждать животныя клѣтки.

Итакъ, приходится допустить существованіе двухъ различныхъ цитазъ, изъ которыхъ одинъ — макроцитазъ — дѣйствуетъ главнымъ образомъ на элементы животнаго происхожденія, а другой — микроцитазъ — преимущественно на микробовъ. Что касается еще болѣе подробныхъ отличительныхъ признаковъ, то, при настоящемъ положеніи нашихъ знаній, еще невозможно указать ихъ. Существуютъ растворимые ферменты, которые, при жизни

производящих ихъ клѣтокъ, легко переходятъ въ жидкости. Такъ, не трудно найти сукразъ въ культурной жидкости плѣсени и дрожжей. Ферменты кишечнаго пищеваренія также очень легко переходятъ въ выдѣленные жидкости. Другіе растворимые ферменты, напротивъ, остаются тѣсно связанными съ вырабатывающими ихъ клѣтками. Такъ зимазъ дрожжей только съ трудомъ можетъ быть выдѣленъ изъ нихъ подѣ вліяніемъ сильнаго давленія и при условіяхъ, глубоко измѣняющихъ клѣтку. Протеолитическій ферментъ дрожжей также очень тѣсно связанъ съ клѣтками этихъ растений. Фибринъ-ферментъ, или плазмазъ бѣлыхъ кровяныхъ шариковъ не выдѣляется этими клѣтками, пока онѣ совершенно неповреждены. Но стоитъ поставить ихъ въ неблагопріятныя условія существованія, для того, чтобы онѣ стали выдѣлять его изъ себя. Лейкоциты, удаленные изъ организма, претерпѣваютъ поврежденіе, вслѣдствіе котораго вскорѣ вокругъ нихъ осаждаются фибринныя волокна.

Цитазы также должны быть отнесены къ категоріи растворимыхъ ферментовъ, не выдѣляющихся изъ фагоцитовъ, пока послѣдніе неповреждены. Но какъ только это случится, то изъ ихъ содержимаго высвобождается часть ихъ цитазовъ. Въ крови, извлеченной изъ организма, бѣлые шарики выпускаютъ въ кровяную жидкость—свой плазмазъ, вызывающій створаживаніе фибрина и образованіе сгустка. Но въ то-же время клѣтки освобождаютъ часть своихъ цитазовъ и это сообщаетъ серуму его гемолитическія и бактерицидныя свойства. Фактъ этотъ имѣетъ совершенно основное значеніе въ вопросѣ иммунитета. Онъ сталъ всего очевиднѣе при сравненіи бактерицидной способности различныхъ областей организма и жидкостей, взятыхъ изъ него.

Когда микробы введены въ области организма, заключающія предсуществующіе лейкоциты, то послѣдніе, подѣ вліяніемъ шока, подвергаются существеннымъ поврежденіямъ, сопровождаемымъ высвобожденіемъ цитазовъ. При этихъ условіяхъ, наименѣе выносливые микробы (какъ холерный вибрионъ) безспорно обнаруживаютъ признаки поврежденія: они превращаются въ зерна и даже могутъ погибнуть въ большемъ или меньшемъ количествѣ. Но когда лейкоциты хорошо защищены и выносятъ впрыскиваніе микробовъ безъ глубокаго поврежденія, то внѣклеточнаго разрушенія микробовъ не наблюдается; въ этомъ случаѣ наступаетъ очень быстрый фагоцитозъ, приводящій къ смерти и внутриклеточному перевариванію микробовъ. При этихъ условіяхъ микробы также претерпѣваютъ зернистое перерожденіе и погибаютъ, но только

внутри лейкоцитовъ. Вышеупомянутыя явленія совершаются въ брюшной полости и въ кровяныхъ сосудахъ невоспримчивыхъ животныхъ, т. е. въ областяхъ, богатыхъ лейкоцитами.

Совершенно инныя явленія наблюдаются въ подкожной клѣтчаткѣ, въ отечныхъ жидкостяхъ и въ передней камерѣ глаза тѣхъ-же невоспримчивыхъ животныхъ. Такъ какъ въ этихъ областяхъ нѣтъ предсуществующихъ лейкоцитовъ или-же число ихъ совершенно незначительно, то введенные микробы не претерпѣваютъ существенныхъ поврежденій. Они продолжаютъ жить до тѣхъ поръ, пока лейкоциты, стекшіеся вслѣдствіе воспалительной реакціи, схватываютъ живыхъ микробовъ, убиваютъ ихъ и перевариваютъ внутри себя.

Точно такъ же, какъ въ областяхъ, населенныхъ предсуществующими лейкоцитами, легко устранить внѣклеточное разрушеніе микробовъ, предохраняя фагоцитовъ противъ поврежденій или фаголиза, такъ и въ областяхъ, лишенныхъ лейкоцитовъ, можно также легко вызвать то-же внѣклеточное разрушеніе. Стоитъ для этого предварительно ввести множество этихъ лейкоцитовъ. Когда въ подкожную клѣтчатку сначала впрыскиваютъ богатые лейкоцитами эксудаты, а затѣмъ вводятъ чувствительныхъ микробовъ, какъ напр. холернаго вибриона, то послѣдніе разрушаются внѣ клѣтокъ, при чемъ сначала претерпѣваютъ зернистое перерожденіе.

Выводъ изъ всѣхъ этихъ опытовъ очевиденъ. Вещество, превращающее вибрионы въ зерна, есть микроцитазъ. Когда микрофаги не повреждены, то вибрионы подвергаются зернистому перерожденію внутри нихъ. Когда-же, наоборотъ, микрофаги повреждены и высвобождаютъ микроцитазъ, то зернистое перерожденіе и частичное разрушеніе вибрионовъ происходитъ въ плазмѣ, внѣ фагоцитовъ.

Результатъ этотъ можно подтвердить сравнительными изслѣдованіями бактерицидной способности серума и кровяной плазмы внѣ организма. Правда, что невозможно приготовить жидкость, во всѣхъ отношеніяхъ сравнимую съ плазмой и съ циркулирующей кровью, но всегда возможно приготовить внѣ организма жидкость, приближающуюся гораздо болѣе къ плазмѣ крови, чѣмъ къ серуму. Желгу удалось приготовить въ трубкахъ, выстланныхъ парафиномъ, жидкость, которая створаживается очень медленно и заключаетъ только очень небольшое количество фибринъ-фермента. Жидкость эта оказалась гораздо менѣе бактерицидной, чѣмъ кровяной серумъ тѣхъ-же животныхъ. Часто даже она оказывалась совершенно лишенной какого-бы то ни было бактерициднаго свой-

ства, въ то время какъ серумъ былъ способенъ разрушить большое количество микробовъ.

При явленіяхъ резорбированія клѣтокъ, мы также встрѣчаемъ большое количество фактовъ, доказывающихъ, что макроцитазъ высвобождается изъ макрофаговъ только во время ихъ фаголиза. Такъ, внѣклеточное раствореніе красныхъ шариковъ легко наступаетъ въ брюшной жидкости животныхъ, подготовленныхъ предварительными впрыскиваніями тѣхъ же красныхъ шариковъ. Если лейкоциты брюшной полости не предохранены, то наступаетъ сильный фаголизъ и, слѣдовательно, раствореніе красныхъ шариковъ въ самой жидкости. Когда-же, наоборотъ, мѣшаютъ образованію фаголиза, то макрофаги остаются невредимыми, не высвобождаютъ своего макроцитаза, и раствореніе красныхъ шариковъ происходитъ почти исключительно внутри фагоцитовъ.

У нѣкоторыхъ животныхъ, кровяная сыворотка мгновенно останавливаетъ подвижность сѣмянныхъ тѣлъ того-же животнаго, въ то время, какъ они остаются совершенно подвижными въ самомъ организмѣ, потому что макроцитазъ, останавливающий движенія, заключенъ въ макрофагахъ и не высвобождается изъ нихъ, пока они не повреждены. Когда такимъ животнымъ въ подкожную клѣтчатку вводятъ ихъ собственныя сѣмянные тѣла, послѣднія долго остаются подвижными. Когда-же, наоборотъ, ихъ впрыскиваютъ въ брюшную полость, лейкоциты которой не подготовлены, фаголизъ наступаетъ немедленно и сѣмянные тѣла тотчасъ останавливаются.

Такъ какъ всѣ эти данныя согласно доказываютъ, что нормальные фагоциты удерживаютъ цитазы внутри себя, то легко понятъ источникъ противорѣчій между явленіями иммунитета и бактерицидной способности жидкостей. Серумъ крысы способенъ разрушить большое количество сибиреязвенныхъ палочекъ, не смотря на то, что грызуны эти очень чувствительны къ сибирской язвѣ. Это происходитъ потому, что въ серумѣ крысъ бациллы разрушены освобожденнымъ макроцитазомъ, въ то время, какъ въ самомъ организмѣ послѣдній заключенъ внутри живыхъ макрофаговъ. Пока клѣтки эти обнаруживаютъ относительно бактерій отрицательную химіотаксію, микробы безпрепятственно остаются въ плазмѣ. Благодаря этому, они размножаются въ организмѣ и убиваютъ его, послѣ того, какъ они размножились въ крови и въ органахъ. Итакъ, чувствительность лейкоцитовъ является причиной смерти крысъ отъ сибирской язвы, потому-что организмъ послѣднихъ не можетъ утилизировать своего богатства бактерицидными макроцитазами.

Другой парадоксальный фактъ касается морскихъ свинокъ, предохраненныхъ противъ вибриона Гамалѣи (*Vibrio Metchnikowii*). Какъ было показано Берингомъ и Ниссенемъ, кровяная сыворотка морскихъ свинокъ очень бактерицидна для вышеуказанныхъ вибрионовъ. Достаточно менѣе чѣмъ часового соприкосновенія для того, чтобы уничтожить большое количество этихъ микробовъ. И, однако, когда впрыскиваютъ маленькую дозу культуры подъ кожу этихъ усиленно предохраненныхъ морскихъ свинокъ, то вибрионы въ теченіе нѣсколькихъ дней остаются живыми, до тѣхъ поръ, пока они не поглощены и не уничтожены лейкоцитами, стекающимися въ большомъ количествѣ къ угрожаемому мѣсту. Это видимое противорѣчіе легко объясняется тѣмъ фактомъ, что въ серумѣ вибрионы встрѣчаютъ микроцитазы, вышедшіе изъ микрофаговъ во время образованія сгустка и отдѣленія отъ него серума.

Рядомъ съ такими случаями, гдѣ серумъ чувствительныхъ животныхъ оказывается очень бактерициднымъ, нѣтъ недостатка и въ такихъ примѣрахъ, гдѣ кровь и серумъ невосприимчивыхъ животныхъ вполне лишены этой способности. Такъ, голубь невосприимчивъ къ Пфейфферовскому бациллу инфлуэнцы и, однако, кровь голубя служитъ лучшей средой для его культуры. Собака невосприимчива къ сибире-язвенной палочкѣ, для которой кровяная сыворотка того-же животнаго вовсе не бактерицидна. Причина этого отсутствія соотвѣтствія между иммунитетомъ и бактерицидной способностью серумовъ заключается въ трудности, съ которой цитазы высвобождаются изъ лейкоцитовъ, а также въ измѣненіяхъ, претерпѣваемыхъ ими, когда они излились въ жидкости.

Въ случаяхъ естественной невосприимчивости цитазы освобождаютъ организмъ отъ микробовъ безъ сколько нибудь замѣтнаго содѣйствія другихъ растворимыхъ ферментовъ. Невозможно даже окончательно рѣшить вопросъ, существуютъ-ли у естественной невосприимчивыхъ животныхъ рядомъ съ микроцитазомъ—ферменты, содѣйствующие имъ. Совершенно иными представляются условія въ очень большомъ числѣ случаевъ приобретеннаго иммунитета. Здѣсь, какъ общее правило, помимо микроцитазовъ, существуютъ другія вещества, дѣйствіе которыхъ очень существенно въ защитѣ организма противъ микробовъ. Вещества эти—фиксаторы, въ высшей степени благоприятствующіе бактерицидному дѣйствію цитазовъ. Въ то время, какъ послѣдніе непосредственно повреждаютъ бактеріи, фиксаторы не убиваютъ ихъ. При извѣст-

ныхъ условіяхъ даже бактеріи, пропитанныя фиксаторомъ, могутъ продолжать размножаться и распространяться въ организмъ. И такъ, фиксаторы не бактерицидны, но, фиксируясь на микробахъ, они дѣлають ихъ гораздо чувствительнѣе къ бактерицидному дѣйствию микроцитазовъ. Послѣдніе еще въ нѣкоторыхъ отношеніяхъ отличаются отъ цитазовъ. Фиксаторы также должны быть отнесены къ разряду растворимыхъ ферментовъ, но они выносятся гораздо болѣе высокую температуру, чѣмъ та, которая разрушаетъ цитазы. Въ то время, какъ послѣдніе уже разрушаются при 55°, фиксаторы совершенно не уничтожаются при нагрѣваніи выше 60° и даже до 65°. Съ другой стороны, фиксаторы отличаются большою специфичностью, никогда не наблюдаемой у цитазовъ. Большинство фиксаторовъ способны фиксироваться на одномъ только видѣ бактерій или на одной категоріи животныхъ клѣтокъ. Только нѣкоторые изъ нихъ фиксируются на близкихъ видахъ или клѣткахъ, какъ на примѣръ красные кровяные шарики нѣсколькихъ животныхъ видовъ. И даже въ этихъ случаяхъ существуетъ явная количественная разница между фиксацией на различныхъ организованныхъ элементахъ. Наоборотъ, одни и тѣ-же микроцитазы способны дѣйствовать на разные микробы и одни и тѣ-же макроцитазы дѣйствуютъ на разные животныя клѣтки.

Какъ мы видимъ, цитазы соотвѣтствуютъ зимазамъ и протеолитическимъ діастазамъ дрожжей въ томъ смыслѣ, что всѣ эти растворимые ферменты остаются тѣсно связанными съ клѣтками, которыя производятъ и заключаютъ ихъ. Фиксаторы въ этомъ отношеніи приближаются къ сукразу (инвертину); эти различные растворимые ферменты легко переходятъ въ жидкости, омывающія клѣтки, производящія эти ферменты. Фиксаторы находятся не только въ кровяныхъ сывороткахъ, приготовленныхъ внѣ организма, но также и въ кровяной плазмѣ, откуда они переходятъ въ жидкости эксудатовъ и трансудатовъ. Въ то время, какъ въ подкожной клѣтчаткѣ, такъ же, какъ и въ прозрачныхъ отечныхъ жидкостяхъ, вовсе или почти не содержащихъ клѣтокъ—не находятъ цитазовъ, во всѣхъ вышеназванныхъ областяхъ, наоборотъ, нѣтъ недостатка въ фиксаторахъ. Вотъ почему, когда вводятъ микробовъ подъ кожу, они не измѣняются цитазами, но легко убѣдиться въ томъ, что они пропитываются фиксаторами. То-же правило приложимо къ фиксаторамъ животныхъ клѣтокъ. Въ вышеприведенномъ примѣрѣ, сѣмянные тѣла у животного, серумъ котораго останавливалъ подвижность этихъ клѣтокъ внѣ организма, оставались совершенно подвижными въ эпидидимѣ

и подъ кожей. Такіе факты показываютъ, что области эти не содержатъ свободныхъ макроцитазовъ. Но стоитъ прибавить къ этимъ подвижнымъ сѣмяннымъ тѣламъ нѣсколько капель новаго серума, содержащаго макроцитазъ, для того, чтобы движенія ихъ сразу прекратились. Чувствительность сѣмяннаго тѣла была, слѣдовательно, вызвана фиксаторомъ, находящимся и въ эпидидіемовой железѣ, и въ подкожной клѣтчаткѣ. И такъ фиксаторъ дѣйствительно находится въ плазмѣ живого организма.

Цитазы по существу своему—внутриклѣточные, растворимые ферменты; фиксаторы-же, наоборотъ, — дѣйствительно являются растворимыми ферментами жидкостей. Но не смотря на свое присутствіе въ плазмѣ, фиксаторы тѣмъ не менѣе безспорно клѣточного происхожденія. Фактъ этотъ впервые былъ показанъ Пфейфферомъ и Марксомъ, нашедшими специфическаго фиксатора холерныхъ вибрионовъ въ „кровообразовательныхъ органахъ,“ т. е. въ селезенкѣ, въ лимфатическихъ железахъ и въ костномъ мозгу въ такой періодъ, когда его еще не было въ крови. Фактъ этотъ былъ распространенъ и на другіе примѣры микробныхъ фиксаторовъ и несомнѣнно, что эти растворимые ферменты производятся именно фагоцитами. Подъ вліяніемъ введенія микробовъ въ организмъ, наступаетъ фагоцитарная реакція, въ результатъ которой микробы перевариваются, и вырабатываются соотвѣтственные фиксаторы. Мы имѣемъ основаніе думать, что въ этомъ случаѣ микрофаги, схватывающіе и переваривающіе микробовъ, производятъ въ то же время и фиксаторовъ.

Но макрофаги также способны производить эти вспомогательные ферменты. Даже у новыхъ животныхъ макрофагные органы, каковы селезенка и особенно мезентеріальныя железы, содержатъ фиксаторовъ, благопріятствующихъ растворенію красныхъ кровяныхъ шариковъ. Къ этой категоріи явленій надо также отнести производство энтерокиназа, растворимаго фермента, способствующаго пищеварительному дѣйствию трипсина. Энтерокиназъ вырабатывается мезентеріальными железами, также какъ и нѣкоторыми другими лимфатическими органами и лейкоцитами эксудатовъ и крови. Онъ также является родомъ фиксатора: онъ пропитываетъ хлопья фибрина и дѣлаетъ ихъ гораздо доступнѣе вліянію трипсина.

Тотъ самый фактъ, что энтерокиназъ кишечнаго пищеваренія въ столькихъ отношеніяхъ соотвѣтствуетъ фиксаторамъ, дѣйствующимъ при резорбированіи клѣточныхъ элементовъ вообще и

микробовъ въ частности, представляетъ новое доказательство тому, что разрушеніе микробовъ въ организмъ есть актъ, соответствующій настоящему пищеваренію.

Фагоциты, эти элементы, совершающіе резорбированіе микробовъ и животныхъ клѣтокъ, заключающіе пищеварительные цитазы, въ то-же время производятъ и фиксаторы. Резорбированіе вызываетъ производство фагоцитами большого количества фиксаторовъ, въ то время, какъ клѣтки эти неспособны сколько нибудь замѣтнымъ образомъ увеличить количество цитазовъ. Выработанные въ изобиліи фиксаторы могутъ выдѣляться изъ фагоцитовъ и переходить въ плазму крови, а съ нею въ жидкости эксудатовъ и трансудатовъ. Но это выдѣленіе не необходимо для функционированія фиксаторовъ. Такъ какъ эти ферменты готовятъ пищеварительное дѣйствіе цитазовъ, то необходимо только, чтобы они могли фиксироваться на организованныхъ элементахъ раньше цитазовъ. Поэтому легко объяснить тѣ случаи приобрѣтеннаго иммунитета, въ которыхъ не находятъ фиксаторовъ въ жидкостяхъ. Примѣры эти не рѣдки и характеризуются отсутствіемъ предохранительной способности кровяной сыворотки.

Въ этихъ случаяхъ фиксаторы, существованіе которыхъ весьма правдоподобно, остаются внутри фагоцитовъ, какъ и цитазы. Фиксаторы, внутри этихъ пищеварительныхъ клѣтокъ, очень хорошо могутъ выполнять свою подготовительную роль, за которой тотчасъ слѣдуетъ дѣйствіе цитаза. То-же правило приложимо въ случаяхъ резорбированія въ неподготовленномъ организмѣ, гдѣ не находятъ фиксаторовъ въ кровяной жидкости, но гдѣ они могутъ дѣйствовать внутри фагоцитовъ.

Выдѣленіе фиксаторовъ въ плазму, составляющее правило въ случаяхъ приобрѣтеннаго иммунитета, представляетъ аналогію съ выдѣленіемъ пепсина въ кровь. Этотъ растворенный ферментъ можетъ переходить и обыкновенно и переходитъ изъ желудка въ кровь и оттуда въ мочу, въ которой часто наблюдается. Такъ какъ пепсинъ можетъ дѣйствовать только въ кислой средѣ и не можетъ быть дѣйствительнымъ въ щелочной кровяной жидкости, то очевидно, что выдѣленіе его есть просто послѣдствіе слишкомъ обильнаго перепроизводства.

Въ послѣдніе годы очень много занимались внутреннимъ механизмомъ дѣйствія фиксаторовъ на клѣточные элементы, съ одной стороны и на цитазы, съ другой. По мнѣнію Эрлиха, фиксаторы служатъ посредниками между обонии (промежуточными веще-

ствами, Zwischenkörper). Обладая двумя гаптофорными молекулярными группами, фиксаторы способны входить въ химическія соединенія съ микробами или съ животными клѣтками съ одной стороны и съ цитазами — съ другой. Вотъ почему Эрлихъ примѣняетъ къ нимъ названіе „амбоцепторовъ“, или „промежуточныхъ веществъ“. Опираясь на аналогичные примѣры въ органической химіи, Эрлихъ думаетъ, что фиксаторы служатъ для введенія цитазовъ въ клѣтки, на которыя они должны дѣйствовать.

Бордэ не раздѣляетъ этой точки зрѣнія и предполагаетъ, что дѣйствіе фиксаторовъ не есть химическое, въ строгомъ смыслѣ слова, но является родомъ протравы, вызывающей чувствительность клѣточныхъ элементовъ къ ферментативному дѣйствию цитазовъ. По его мнѣнію, фиксаторы не имѣютъ никакого средства къ цитазамъ и вовсе не служатъ имъ посредниками. Поэтому онъ и называетъ ихъ „substances sensibilisatrices“. Вопросъ этотъ является еще спорнымъ, но надо надѣяться, что вскорѣ онъ будетъ окончательно рѣшенъ.

По теоріи Эрлиха, фиксаторы не заключаютъ никакихъ продуктовъ, происходящихъ отъ микробовъ или животныхъ клѣтокъ, на которыхъ они фиксируются. По его мнѣнію, фиксаторы являются боковыми цѣпями, или приѣмниками (receptor), выработанными въ излішкѣ и выдѣленными въ кровяную плазму произведшими ихъ клѣтками. Эрлихъ не опредѣляетъ категоріи этихъ клѣтокъ; онъ допускаетъ только, что послѣднія должны обладать приѣмниками, одаренными специфическимъ средствомъ для нѣкоторыхъ молекулярныхъ группъ микробовъ и животныхъ клѣтокъ. Когда приѣмники насыщены этими молекулярными группами, то клѣтки, употребляющія ихъ для питанія, перепроизводятъ ихъ. Клѣтки животныхъ, подготовленныхъ микробами и ихъ растворимыми продуктами, или-же красными кровяными шариками или различными другими элементами животнаго происхожденія, приобретутъ способность все болѣе и болѣе вырабатывать соотвѣтствующіе приѣмники, большая часть которыхъ выдѣляется въ кровяную жидкость.

Точкой соприкосновенія между этой теоріей Эрлиха и мнѣніемъ, отстаиваемымъ мною въ этой книгѣ, служитъ то, что оба мы допускаемъ, что свойство клѣтокъ развивается все болѣе и болѣе по мѣрѣ подготовленія животнаго различными клѣточными элементами. Такъ какъ при иммунитетѣ, приобретенномъ противъ микробовъ, фиксаторы всего чаще встрѣчаются въ жидкостяхъ, то приходится заключить, что во всѣхъ этихъ случаяхъ вырабаты-

вающія ихъ клѣтки пріучились, черезъ родъ воспитанія, вырабатывать возрастающія количества фиксаторовъ. Даже въ примѣрахъ пріобрѣтеннаго иммунитета, когда въ плазмѣ нѣтъ фиксаторовъ, надо допустить видоизмѣненіе клѣтокъ, противодѣйствующихъ наводненію микробами. И такъ, эти измѣненія въ свойствахъ клѣтокъ составляютъ наиболѣе общій, а слѣдовательно, и наиболѣе существенный элементъ въ пріобрѣтенной невосприимчивости противъ микробовъ.

Какъ было выше упомянуто, Эрлихъ не опредѣляетъ, какія клѣтки обнаруживаютъ эти измѣненія. Но приходится признать, что онѣ относятся къ категории фагоцитовъ. И дѣйствительно, именно фагоциты приходятъ въ наиболѣе близкое соприкосновеніе съ микробами и чуждыми животными клѣтками и, именно, въ фагоцитарныхъ органахъ находятъ фиксаторовъ, прежде ихъ появленія въ кровяной жидкости. Можно, слѣдовательно, заключить, что, при пріобрѣтенномъ иммунитетѣ противъ микробовъ, фагоциты приспособляются къ выдѣленію фиксаторовъ въ большомъ количествѣ; одна часть послѣднихъ выдѣляется въ жидкости, какъ это наблюдается во многихъ примѣрахъ этого иммунитета.

Прогрессивное приспособленіе фагоцитовъ къ внутриклѣточному пищеваренію можетъ быть доказано тѣмъ фактомъ, что въ предохраненномъ организмѣ — фиксаторы прежде всего находятся въ фагоцитарныхъ органахъ. Лейкоциты, переваривающіе желатину, еще рѣзче обнаруживаютъ такое видоизмѣненіе у животныхъ, которымъ въ нѣсколько пріемовъ впрыскивали желатину. Лейкоциты эксудатовъ, освобожденные отъ жидкости, гораздо лучше перевариваютъ желатину, чѣмъ сначала.

Подобное-же приспособленіе наблюдается при кишечномъ пищевареніи. Это можетъ служить новой точкой соприкосновенія между внутриклѣточнымъ пищевареніемъ фагоцитовъ и внѣклѣточнымъ кишечнымъ пищевареніемъ. Для выдѣленія этихъ растворимыхъ ферментовъ, поджелудочная железа приспособляется къ природѣ питательныхъ веществъ, проникающихъ въ кишечный каналъ.

Фиксаторы — не единственные растворимые ферменты, появляющіеся въ большомъ количествѣ въ жидкостяхъ предохраненнаго организма. Очень часто рядомъ съ ними наблюдаютъ вещества, агглютинирующія микробовъ, у животныхъ, привитыхъ нѣсколько разъ тѣми-же или близкими имъ видами микробовъ. То-же явленіе наблюдается у животныхъ, привитыхъ животными клѣтками. Такъ, жидкости животныхъ, привитыхъ красными кровяными шариками, становятся агглютинативными для послѣднихъ.

Аналогія между агглютинидами и фиксаторами такъ велика, что нѣкоторое время нѣсколько наблюдателей считали ихъ однимъ и тѣмъ-же веществомъ. Нельзя болѣе отстаивать этого мнѣнія, такъ какъ вполне доказано, что свойство жидкостей агглютинировать микробовъ и животныя клѣтки — совершенно отлично отъ свойства пропитывать ихъ фиксаторами. Агглютинины выдерживаютъ тѣ-же температуры, какъ и фиксаторы: оба въ одинаковой степени специфичны, и одинаково переходятъ изъ клѣтокъ, выработавшихъ ихъ, въ плазму крови, лимфы, эксудатовъ и трансудатовъ. Агглютинины, способные собирать клѣточные элементы въ кучки, при извѣстныхъ условіяхъ могутъ облегчать ихъ поглощеніе фагоцитами. Но вообще роль агглютининовъ въ приобрѣтенной невосприимчивости должна быть признана не существенной и вотъ почему приходится отказаться отъ обоснованія теоріи этого иммунитета на агглютинативныхъ свойствахъ жидкостей.

Помимо фиксаторовъ и агглютининовъ, жидкости организма, приобрѣвшаго невосприимчивость, по всей вѣроятности, обладаютъ и другими свойствами, болѣе или менѣе играющими роль въ приобрѣтенномъ иммунитетѣ. Такъ, часто возбуждательное дѣйствіе жидкостей, введенныхъ въ новый организмъ, бываетъ паразитическимъ. Это возбужденіе особенно обнаруживается относительно фагоцитарной реакціи.

Такъ какъ въ большинствѣ случаевъ приобрѣтеннаго иммунитета кровяная сыворотка въ значительной мѣрѣ заключаетъ фиксаторы и такъ какъ они сильно благоприятствуютъ дѣйствію цитазовъ, то легко понять, что введеніе такого кровяного серума въ новый организмъ, не подготовленный никакими прививками, можетъ вызвать усиленное сопротивленіе къ соответствующимъ патогеннымъ микробамъ. Фиксаторы, введенные вмѣстѣ съ серумомъ и жидкостью, фиксируются на микробахъ. Поэтому послѣдніе легче могутъ стать добычей фагоцитовъ и очень быстро быть разрушенными. Въ исключительныхъ случаяхъ, когда впрыскиваніе микробныхъ культуръ вызываетъ фаголизъ, цитазъ выдѣляется въ достаточномъ количествѣ для того, чтобы подѣйствовать на микробовъ, ставшихъ уже чувствительными подъ вліяніемъ фиксаторовъ. Въ результатъ получается невосприимчивость организма, обыкновенно пропорціональная количеству впрыснутаго фиксирующаго серума. Этотъ родъ приобрѣтеннаго иммунитета, вызваннаго серумами или нѣкоторыми другими жидкостями, богатыми фиксирующими веществами, часто обозначается пассивнымъ иммунитетомъ. Названіе это точно только въ

рѣдкихъ случаяхъ, когда введенный серумъ самъ содержитъ количество цитазовъ, достаточное для уничтоженія микробовъ. Большею-же частію новый организмъ долженъ самъ доставлять этотъ бактериолитическій ферментъ. А такъ какъ при фаголизѣ онъ выдѣляется только въ слабой степени, то организму приходится прибѣгать къ содѣйствию фагоцитовъ, заключающихъ въ себѣ цитазы. Такъ какъ фагоциты—чувствительныя клѣтки, то содѣйствіе ихъ наступаетъ только въ случаѣ, когда они обнаруживаютъ достаточную дѣятельность. Когда они ослаблены наркотическими веществами или какой-нибудь другой причиною, то они дѣлаются неспособными къ дѣятельному вмѣшательству и организмъ становится жертвой болѣзнетворныхъ микробовъ, несмотря на болѣе чѣмъ достаточное количество введенныхъ фиксаторовъ.

Главную роль въ естественной или въ приобрѣтенной невосприимчивости играетъ сопротивляемость организма противъ микробовъ. Готовые токсины вводятся только при искусственныхъ условіяхъ, какъ въ лабораторныхъ опытахъ. И въ самомъ дѣлѣ, при естественныхъ условіяхъ приходится предохранять организмъ противъ проникновенія въ него микробовъ. Если эти производители ядовъ не могутъ удержаться въ невосприимчивомъ организмѣ, то ихъ ядовитыя выдѣленія и не имѣютъ значенія. Вотъ почему животныя, предохраненныя противъ патогенныхъ микробовъ, не страдаютъ отъ интоксикаціи, хотя они вовсе не нечувствительны къ микробнымъ ядамъ.

Въ высшей степени важно съ точки зрѣнія иммунитета вообще, что сопротивленіе организма относительно микробовъ нисколько не влечетъ за собой нечувствительность къ ихъ ядамъ. Часто было высказываемо мнѣніе, что, по крайней мѣрѣ при приобрѣтенномъ иммунитетѣ организмъ долженъ сначала приобрѣсти иммунитетъ противъ микробныхъ токсиновъ, послѣ чего микробы, лишеныя своего главнаго оружія, сходятъ въ разрядъ совершенно безобидныхъ сапрофитовъ. Такіе факты могутъ встрѣчаться въ дѣйствительности, но тѣмъ не менѣе справедливо, что иммунитетъ противъ микробовъ можетъ быть приобрѣтенъ независимо отъ невосприимчивости противъ токсиновъ, и это составляетъ общее правило.

Гораздо легче приобрѣсти иммунитетъ къ микробамъ, чѣмъ къ ихъ токсинамъ. Вотъ почему противомикробныя прививки были осуществлены въ наукѣ раньше противоядныхъ. Въ началѣ изслѣдованій казалось даже очень труднымъ добиться невосприим-

чивости противъ токсиновъ. Открытіе Беринга впервые указало новый путь въ микробиологіи и только съ тѣхъ поръ были достигнуты лучшіе результаты. Онъ не только научилъ насъ предохранять животныхъ противъ нѣкоторыхъ главныхъ микробныхъ токсиновъ, но онъ кромѣ того показалъ присутствіе специфическихъ антитоксиновъ въ жидкостяхъ.

Это столь неожиданное представленіе объ антитоксинахъ тотчасъ установилось въ наукѣ, такъ какъ, особенно благодаря замѣчательнымъ работамъ Эрлиха, стало возможнымъ распространить его и на токсины немикробнаго происхожденія. Въ настоящее время мы уже знакомы съ нѣкоторымъ числомъ антитоксиновъ, хотя количество ихъ и несравненно меньше числа другихъ противовеществъ. Между послѣдними, фиксаторы представляютъ много аналогій съ антитоксинами. Они столь-же хорошо выдерживаютъ нагреваніе; они также представляютъ довольно большую специфичность и, какъ и фиксаторы, переходятъ въ плазму.

Въ виду столькихъ точекъ соприкосновенія съ фиксаторами, склоняются признать общее происхожденіе за обѣими категоріями противовеществъ. Выработка антитоксиновъ фагоцитарными элементами, накопленными въ крови и распространенными въ органахъ, дѣйствительно кажется очень правдоподобной. Нѣкоторые факты поглощенія различныхъ токсиновъ лейкоцитами, такъ же, какъ и распредѣленіе антитоксиновъ въ организмѣ, говорятъ въ пользу этого предположенія. Съ другой стороны, невозможность приписать выработку антитоксиновъ клѣткамъ, подверженнымъ вліянію соответствующихъ токсиновъ, — вполне гармонируетъ съ этой гипотезой. Послѣдняя особенно подтверждается многочисленными фактами, доказывающими легкость, съ которой лейкоциты реагируютъ противъ всякихъ ядовъ, микробныхъ или другихъ токсиновъ, такъ же, какъ и противъ органическихъ и минеральныхъ ядовъ, какъ алкалоиды и мышьяковистыя соединенія. Но, несмотря на всѣ эти данныя, говорящія въ пользу фагоцитарнаго происхожденія антитоксиновъ, невозможно было обосновать это предположеніе на строгихъ и легко объяснимыхъ фактахъ, какъ тѣ, которые существуютъ въ наукѣ въ пользу фагоцитарнаго происхожденія фиксаторовъ.

Антитоксины приобрѣли очень большое значеніе въ искусственномъ излеченіи токсинфекціонныхъ болѣзней, такъ какъ здѣсь рѣчь идетъ о противодѣйствіи токсинамъ, уже выработаннымъ микробами и поглощеннымъ больнымъ организмомъ. Но роль ихъ меньше въ случаяхъ предупрежденія болѣзней, гдѣ

цѣль заключается въ реакціи противъ микробовъ, прежде чѣмъ они наводнятъ организмъ своими ядовитыми выдѣленіями. Вотъ почему невоспримчивость противъ токсиновъ должна занимать въ изученіи иммунитета менѣе преобладающее мѣсто, чѣмъ противъ микробовъ.

Такъ какъ, въ концѣ концовъ, микробы въ невоспримчивомъ организмѣ подвержены пищеваренію химическими веществами, выработанными фагоцитами, то токсины также подвергаются химическому видоизмѣненію. Последнее зависитъ отъ веществъ въ значительной степени выработанныхъ живыми элементами организма. Прямое дѣйствіе антитоксиновъ на токсины, такъ рельефно выставленное главнымъ образомъ работами Эрлиха, тѣмъ не менѣе не исключаетъ вмѣшательства живыхъ клѣтокъ; оно иногда очень слабо выражено, но, въ другихъ случаяхъ, наоборотъ, проявляется очень рѣзко.

Реакція живыхъ элементовъ противъ микробныхъ и имъ подобныхъ токсиновъ вызываетъ производство и даже перепроизводство антитоксиновъ. Эрлихъ считаетъ послѣднихъ пріемниками, или боковыми цѣпами, которыя, въ извѣстной степени, предсуществуютъ въ клѣткахъ, способныхъ вырабатывать антитоксины. Образовавъ соединенія съ молекулами токсиновъ, боковыя цѣпи, необходимыя для питанія клѣтокъ, воспроизводятся въ изобиліи. Послѣ того, какъ онѣ, такъ сказать, насытили элементы, производящіе антитоксины, излишнія боковыя цѣпи высвобождаются наружу и переходятъ въ плазму жидкостей. Теорія эта согласуется съ другой, предполагающей, что нѣкоторые элементы организма, способные дѣйствовать на сложныя молекулы микробныхъ и подобныхъ имъ токсиновъ, производятъ особые растворимые ферменты. Послѣдніе перевариваютъ токсины, введеніе которыхъ часто вызываетъ усиленное выдѣленіе этихъ ферментовъ. Фактъ этотъ представляетъ нѣкоторую аналогію съ усиленнымъ выдѣленіемъ желудочными железами пепсина, часть котораго переходитъ въ кровь и выдѣляется съ мочою.

По теоріи Эрлиха, антитоксины только тогда способны нейтрализовать вредное дѣйствіе токсиновъ, когда первые находятся въ растворенномъ состояніи въ жидкостяхъ. Тѣ-же самые пріемники, которые фиксируютъ токсинъ въ плазмѣ и такимъ образомъ мѣшаютъ ему проникнуть къ чувствительнымъ элементамъ, приводятъ къ совершенно обратному результату, когда находятся внутри клѣтокъ. Въ послѣднемъ случаѣ пріемники, благодаря ихъ сильному средству къ токсинамъ, притягиваютъ ихъ и поз-

воляютъ имъ проникнуть въ клѣтки, благопріятствуя такимъ образомъ опасной функціи токсифорной группы.

Этотъ взглядъ—есть соображеніе, придуманное для соглашенія извѣстнаго числа наблюдаемыхъ фактовъ. При современномъ положеніи нашихъ знаній оно не можетъ быть подвержено контролю строгаго опыта. Но многіе прочно установленные факты не согласуются съ этой гипотезой.

По ней иммунитетъ противъ токсиновъ сосредоточенъ исключительно въ жидкостяхъ. Живыя клѣтки, вмѣсто того, чтобы пріобрѣтать его, наоборотъ, становятся все болѣе и болѣе чувствительными. При этихъ условіяхъ трудно представить себѣ иммунитетъ противъ ядов у простѣйшихъ организмовъ; а между тѣмъ онъ существуетъ въ дѣйствительности. Пласмодій, пріучающійся къ различнымъ ядовитымъ веществамъ, пріобрѣтаетъ къ нимъ невоспріимчивость, благодаря измѣненіямъ своихъ живыхъ частей, а не вслѣдствіе измѣненій ядовитыхъ жидкостей, омывающихъ его. Такое біологическое приспособленіе наблюдается также противъ физическихъ факторовъ, вредящихъ жизненности этихъ простѣйшихъ существъ.

Съ другой стороны, приходится допустить, что живыя клѣтки сложнаго и высшаго организма также могутъ пріобрѣсти невоспріимчивость къ токсинамъ. Первый примѣръ въ этомъ родѣ былъ найденъ относительно красныхъ кровяныхъ шариковъ млекопитающихъ, предохраненныхъ противъ ядовитаго угриннаго серума. Въ то время, какъ жидкости иммунизированныхъ кроликовъ становятся антитоксичными, ихъ красные шарики, совершенно освобожденные отъ серума, могутъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ безнаказанно сопротивляться дѣйствію угриннаго серума. Въ этомъ примѣрѣ приходится допустить пріобрѣтенный иммунитетъ клѣтокъ, подобный тому, который мы видѣли у простѣйшихъ существъ.

Второй примѣръ невоспріимчивости красныхъ шариковъ былъ найденъ Эрлихомъ и Моргенротомъ у козъ, подготовленныхъ впрыскиваніями крови другихъ особей того-же вида. По этимъ авторамъ, въ такомъ случаѣ не наблюдается никакого участія антитоксина. Жидкости козы не становятся способными нейтрализовать токсинъ гемолитическаго серума, въ то время какъ красные шарики сами пріобрѣтаютъ невоспріимчивость противъ этого токсина, при чемъ невоспріимчивость эта вполне клѣточная. Эрлихъ старается проникнуть вглубь механизма сопротивленія красныхъ шариковъ. Для этого онъ предполагаетъ, что

последние, вместо того, чтобы воспроизводить своих приемников, как в случае производства антитоксинов, совершенно освобождаются от них. Будучи лишенными приемников, они становятся недоступными гемолитическим цитазам, которые, как думает Эрлих, проникают в красные шарики только благодаря средству промежуточного вещества (фиксатора) к приемнику. Эта гипотеза механизма приобретенной клеточной невосприимчивости не согласуется с идеей существенной роли приемников для питания живых элементов.

Клеточный иммунитет всего легче может быть доказан по отношению к красным кровяным шарикам, так как эти элементы очень многочисленны и могут быть изолированными и освобожденными от омывающей их жидкости.

Вот почему наука не обладает еще настолько точными данными относительно невосприимчивости других клеток высших животных. Но многие факты указывают на то, что она действительно существует. Некоторые живые элементы приобретают иммунитет с большим трудом и медленно. Таковы нервные клетки, эти особенно чувствительные элементы. Беринг очень настаивал на том факте, что у животных, подверженных повторным прививкам бактериальных токсинов, нервные центры не только не приучаются к их вредному влиянию, но часто даже приобретают очень большую и усиленную чувствительность. Факт этот совершенно верен, но тем не менее справедливо и то, что за этим периодом усиленной чувствительности слѣдует другой, во время котораго чувствительность уменьшается и в концѣ концов уступает мѣсто настоящей приспособленности. И такъ, приходится допустить, что даже нервные клетки не представляют исключенія изъ общаго правила и также могутъ приучаться къ ядамъ.

Нѣсколько фактовъ другой категоріи подтверждаютъ этотъ выводъ. При функционированіи нервной системы часто мы имѣемъ случаи наблюдать явленія приспособленія. Приведу въ примѣръ приспособленіе животныхъ къ сотрясенію спиннаго мозга, изученное Лепиномъ ¹⁾. У кроликовъ и морскихъ свинокъ можно вызвать непосредственную параллелію перкуссіей поясничной области. Состояніе это мимолетное и длится не болѣе нѣсколькихъ часовъ. Явленіе это можетъ быть воспроизведено нѣсколько разъ у одного и того-же животнаго. „Но, — говоритъ Лепинъ, —

¹⁾ Comptes rendus de la Société de Biologie, 1900., стр. 385.

когда опытъ продолжаютъ въ теченіе нѣсколькихъ дней или недѣль, когда постоянно ударяютъ по той-же области, то вскорѣ замѣчаютъ, что невоспримчивость животнаго къ шоку очень быстро возрастаетъ и что возбужденія, вызывающія у новыхъ животныхъ паралегію въ теченіе нѣсколькихъ часовъ, уже остаются безъ послѣдствій у такихъ, которыя подвергались опыту уже въ теченіе нѣсколькихъ дней“. Здѣсь мы имѣемъ дѣло съ настоящимъ приученіемъ области спиннаго мозга, подвергающейся сотрясенію.

Всѣмъ извѣстны аналогичные факты изъ обыденной жизни. Мы болѣе или менѣе легко приучаемся къ разнаго рода сильнымъ ощущеніямъ. Слишкомъ рѣзкіе свѣтъ и звуки, вызывавшіе сначала усиленные рефлексы, въ концѣ концовъ воспринимаются безъ всякаго движенія. Даже въ психической области—привычка смягчаетъ тяжелыя ощущенія. По всей вѣроятности, вся гамма приспособляемости, начиная съ одноклѣточныхъ существъ, приучающихся жить въ несвойственной имъ прежде средѣ, и до цивилизованнаго человѣка, приучающагося не вѣрить въ людскую справедливость, зиждется на одномъ и томъ-же основномъ свойствѣ живого вещества.

Разсматриваемая съ этой точки зрѣнія, невоспримчивость становится очень общимъ явленіемъ, далеко превышающимъ сопротивляемость организма къ заразнымъ болѣзнямъ. Въ концѣ концовъ она всегда сводится къ клѣточной чувствительности, управляющей столькими явленіями въ жизни растений и животныхъ. Эта чувствительность направляетъ стебель къ свѣту, а корень — въ почву; она-же приводитъ сѣмянное тѣло къ яйцу. Съ самаго начала зачаточной жизни, клѣтки, происшедшія отъ сегментации яйца, уже обнаруживаютъ ясно выраженную чувствительность. Вильгельмъ Ру¹⁾ наблюдалъ, что если искусственно раздвинуть первыя клѣтки зародыша лягушки, то онѣ опять сближаются, руководимыя положительной химіотаксіей. Чувствительность клѣтокъ безспорно играетъ роль въ созиданіи тканей. Отростки нервныхъ клѣтокъ направляются къ органамъ чувствъ или къ мускульнымъ волокнамъ, смотря по ихъ специфической чувствительности²⁾. Материнскія клѣтки капиллярныхъ сосудовъ также направляемы чувствительностью, когда онѣ проникаютъ

¹⁾ Ueber die Selbstordnung der Furchungszellen, Berichte d. naturwiss. Vereins zu Innsbruck. 1893. T. XXI.

²⁾ Herbst, Biologisches Centralblatt. 1894, 1895, т. XIV, XV, Forssmann. Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. 1898, т. XXIV, стр. 56.

въ новообразовавшуюся ткань, или когда встрѣчаются между собой для образования сосудистой петли.

Даже тѣ явленія организма, которыя носятъ наиболѣе явный физическій или химическій отпечатокъ, также подвергаются вліянію клѣточной чувствительности. Такъ, въ желудочно-кишечномъ пищевареніи, выдѣленіе дѣятельныхъ соковъ подчинено управленію нервныхъ и даже психическихъ центровъ. Видъ разныхъ пищевыхъ веществъ вызываетъ путемъ рефлекса безсознательную дѣятельность различныхъ пищеварительныхъ железъ. Точно также сокращеніе содержаемаго растительной клѣтки, подверженной плазмоллизу, вызываетъ выдѣленіе кислоты для увеличенія осмотическаго давленія.

Чувствительность, роль которой такъ велика въ явленіяхъ иммунитета, есть общее свойство живыхъ существъ, управляемое общимъ закономъ. Какъ при химіотаксиі самыхъ низшихъ одноклѣточныхъ организмовъ, такъ и въ движеніяхъ и осмотической реакціи растений, обнаруживается тотъ-же психофизическій законъ Вебера-Фехнера, который управляетъ и нашими собственными ощущеніями.

Измѣняя свою дѣятельность подъ управленіемъ чувствительности, всѣ клѣтки могутъ приспособляться къ измѣненіямъ окружающихъ условій. Поэтому всѣ живые элементы могутъ пріобрѣтать извѣстную невоспримчивость. Но изъ всѣхъ клѣтокъ организма, фагоциты, элементы, сохранившіе наибольшую независимость, всего легче и раньше всего пріобрѣтаютъ невоспримчивость въ заразныхъ болѣзняхъ. Именно они направляются къ мѣсту внѣдренія микробовъ и ядовъ и реагируютъ противъ нихъ. Фагоциты невоспримчиваго организма поглощаютъ и разрушаютъ микробовъ и всасываютъ токсины и другіе яды. Послѣдній актъ фагоцитарной реакціи заключается въ химическомъ или физико-химическомъ процессѣ перевариванія микробовъ, посредствомъ цитазовъ при содѣйствіи фиксаторовъ; фагоциты должны также обнаруживать химическое вліяніе въ защитѣ противъ ядовъ. Но, прежде чѣмъ наступятъ эти явленія, фагоциты обнаруживаютъ чисто біологическую дѣятельность. Такой является воспріятіе химіотактической и другихъ ощущеній, движенія, направленныя къ угрожаемымъ областямъ, поглощеніе микробовъ и расщепленіе токсиновъ и наконецъ — выдѣленіе веществъ, которыя должны быть употреблены при внутриклѣточномъ пищевареніи.

Итакъ, невоспримчивость къ заразнымъ болѣзнямъ является частью физиологіи клѣтокъ и, главнымъ образомъ, явленіемъ

резорбированія микробовъ. Послѣднее есть ничто иное, какъ актъ внутриклеточнаго пищеваренія, и изученіе иммунитета, слѣдовательно входитъ въ главу пищеваренія вообще.

Такъ какъ въ борьбѣ организма противъ заразныхъ началъ фагоциты играютъ главную роль, то случается, что, въ нѣкоторыхъ болѣзняхъ, микробы для того чтобы мочь обнаружить свое болѣзнетворное дѣйствіе, должны находиться въ мѣстахъ, недоступныхъ этимъ оборонительнымъ клеткамъ. Вотъ почему холерный вибрионъ, довольно безвредный, если его ввести подъ кожу человѣка, становится очень опаснымъ, когда онъ проникаетъ въ кишечный каналъ. Не будучи въ состояніи бороться съ фагоцитами, вибрионъ легко можетъ преодолѣть препятствія, встрѣчаемыя имъ въ желудкѣ и въ кишкахъ. Вотъ почему мѣсто проникновенія микробовъ играетъ такую важную роль въ невосприимчивости къ заразнымъ болѣзнямъ.

Часто ставили вопросъ, можетъ ли теоретическое изученіе иммунитета быть полезнымъ для изслѣдованія средствъ снабженія организма невосприимчивостью? Не надо забывать, что теорія и практика часто идутъ рука объ руку, но что иногда онѣ совершенствуются, не слишкомъ занимаясь другъ другомъ. Такъ, первыя предохранительныя прививки противъ змѣиныхъ укусовъ, противъ оспы и поварнаго воспаленія легкихъ рогатаго скота, — народныя средства, очевидно выработанныя безъ всякой теоретической мысли, но подъ вліяніемъ чистѣйшаго опыта. Съ другой стороны, теоретическія изслѣдованія природы и происхожденія ферментовъ привели къ открытію вакцинированія микробами и ихъ ядами, оказавшаго громадныя услуги въ практическомъ отношеніи.

Столь богатое примѣненіями открытіе антитоксиновъ было сдѣлано подъ вліяніемъ теоретическихъ изслѣдованій механизма невосприимчивости. Берингъ началъ въ этомъ направленіи рядъ своихъ замѣчательныхъ работъ изученіемъ невосприимчивости крысъ къ сибиреязвенной палочкѣ. Никому не могло придти въ голову, чтобы вопросъ этотъ могъ представить малѣйшій непосредственно-практическій интересъ. Однако, исходя изъ него, Берингъ, покинувъ теорію бактерицидныхъ свойствъ жидкостей, какъ причину иммунитета, пришелъ мало по малу къ открытію антитоксической способности серума. Когда стали изучать свойства крови животныхъ, привитыхъ красными кровяными шариками чуждаго вида, никто не могъ подозрѣвать, что изслѣдованія эти приведутъ къ открытію новыхъ методовъ для узнаванія человѣческой

крови въ судебнo-медицинскихъ слѣдствіяхъ или-же къ опредѣленію происхожденія молока въ интересахъ гигиены.

Клѣвочная теорія иммунитета еще слишкомъ недавняго происхожденія для того, чтобы требовать отъ нея чисто практическихъ примѣненій. И однако она уже оказалась полезной въ изслѣдованіи вопросовъ, очень близко касающихся медицинской практики. Листеръ ¹⁾, величайшій хирургъ 19-го вѣка, поставилъ вопросъ о томъ, „какъ заживляются раны первичнымъ затянѣніемъ при непонятныхъ до тѣхъ поръ условіяхъ: это первичное затянѣніе иногда наступаетъ при ранахъ, лѣченныхъ мокрыми перевязками, т. е. слоємъ сырой корпии, покрытой мокрой шелковой тканью, задерживающей влагу. Такая перевязка, хотя-бы и сдѣланная при наилучшихъ условіяхъ чистоты, неизбѣжно покрывается гноемъ черезъ сутки. Слой крови между краями раны при выходѣ изъ нея, слѣдовательно, неизбѣжно оказывался подверженнымъ вліянію сильнѣйшаго септического очага. Что-же мѣшало крови загнивать, какъ-бы это случилось, если-бы она была не между разорванными живыми тканями, а между двумя стеклянными пластинками или-же какими-нибудь другими не живыми веществами?“. „Что-же мѣшаетъ гнилостной бактеріи распространяться въ этой, такъ легко разлагающейся средѣ? Фагоцитозъ даетъ намъ отвѣтъ на это. Кровь, находящаяся между краями раны, быстро наполняется фагоцитами, охраняющими и захватывающими гнилостныхъ микробовъ, какъ только они пробуютъ проникнуть въ нее. Если фагоцитозъ можетъ бороться съ столь сильно концентрированными патогенными микробами, то мало вѣроятно, чтобы онъ оказался несостоятельнымъ относительно микробовъ, находящихся въ воздухѣ, слѣдовательно, при условіяхъ, гораздо менѣе благоприятныхъ для нихъ. Это подтверждаетъ нашъ выводъ, что при операціяхъ нечего тревожиться пылью въ воздухѣ; изслѣдованія фагоцитарной реакціи значительно дополнили теорію антисептического лѣченія въ хирургіи“.

Можно даже пытаться усилить фагоцитозъ при хирургическихъ операціяхъ, особенно въ брюшной полости, вызывая здѣсь искусственное асептическое воспаленіе, при помощи различныхъ веществъ, безвредныхъ по своему существу, но притягивающихъ множество лейкоцитовъ. Въ лабораторной практикѣ это производится ежедневно для увеличенія сопротивляемости орга-

¹⁾ Искусство лѣчить и наука. Рѣчь, произнесенная въ Ливерпулѣ въ сентябрѣ 1896 г.

низма относительно внутриперитонеальных впрыскиваний различных микробовъ. Дюргамъ совѣтуетъ распространить этотъ методъ и относительно человѣческой медицины и нѣкоторые хирурги уже приступили къ попыткамъ въ этомъ направленіи.

Примѣненіе клѣточной теоріи иммунитета къ изысканію новыхъ микробовъ заразныхъ болѣзней уже увѣнчалось успѣхомъ. Ру и Нокаръ старались культивировать внутри организма вирусъ повальнаго воспаленія легкихъ рогатаго скота. Они остановили свой выборъ на кроликѣ, животномъ, обладающимъ естественной невоспримчивостью къ этой инфекціи. Думая, что въ этомъ иммунитѣ фагоциты должны играть важную роль, какъ разрушители предполагаемыхъ микробовъ, имъ пришла мысль устранить послѣднихъ отъ фагоцитарной прожорливости. Съ этой цѣлью они наполнили вирусомъ повальнаго воспаленія легкихъ рогатаго скота мѣшечки изъ коллодіума или изъ сердцевинны бузины и вводили ихъ въ брюшную полость кроликовъ. Черезъ нѣкоторое время ученые эти убѣдились въ томъ, что въ содержимомъ мѣшечковъ, пропитанномъ жидкостями кролика, животного невоспримчиваго, развились специфическіе микробы—самые мелкіе изъ всѣхъ, открытыхъ до сихъ поръ. При помощи культуръ этого микроба, приготовленныхъ въ подходящихъ средахъ, они выработали методъ вакцинированія животныхъ, который начинаетъ уже давать хорошіе результаты въ практикѣ, какъ было упомянуто въ 15-ой главѣ. Такимъ образомъ, способъ этотъ, обогативши науку новымъ предохранительнымъ средствомъ, расширилъ этотъ отдѣлъ нашихъ знаній, осуществившій уже такіе большіе успѣхи съ тѣхъ поръ, какъ медицина стала точной наукой подъ вліяніемъ открытій и идей Пастера.

Въ короткое время человѣчество овладѣло не только множествомъ въ высшей степени важныхъ медицинскихъ понятій, но и дѣйствительными средствами для борьбы съ цѣлымъ рядомъ опаснѣйшихъ болѣзней для человѣка и домашнихъ животныхъ.

Наука далеко не сказала своего послѣдняго слова, но добытыя усовершенствованія въ широкой степени достаточны для того, чтобы опровергнуть пессимистическія идеи, вызванныя боязнью болѣзней и чувствомъ нашего безсилія въ борьбѣ съ ними.

Оглавление.

Предисловіе къ русскому изданію	СТРАН. I
Предисловіе къ французскому изданію	III

Введеніе	1
--------------------	---

Значеніе изученія невоспримчивости съ общей точки зрѣнія.— Роль паразитовъ въ заразныхъ болѣзняхъ.— Отравленіе микробными продуктами.— Сопротивленіе организма противъ наводненія микробовъ.— Естественная и искусственная невоспримчивость.— Невоспримчивость къ микробамъ и невоспримчивость къ ядамъ.

Глава I.

Невоспримчивость одноклѣточныхъ организмовъ	11
---	----

Заразные болѣзни одноклѣточныхъ организмовъ.— Внутри-клѣточное пищевареніе у простѣйшихъ.— Амибодіастазъ.— Роль пищеваренія при защитѣ простѣйшихъ противъ заразныхъ паразитовъ.— Защита парамеціумовъ противъ микробовъ.— Роль чувствительности въ защитѣ низшихъ организмовъ.— Невоспримчивость одноклѣточныхъ къ ядамъ.— Приученіе бактерій къ ядовитымъ веществамъ.— Выдѣленіе защитительныхъ оболочекъ бактеріями.— Приспособленіе дрожжей къ ядамъ.— Приспособленіе дрожжей къ галактозу.— Подчиненіе низшихъ организмовъ физико-химическому закону Веберъ - Фехнера.

Глава II.

Нѣкоторыя свѣдѣнія относительно невоспримчивости многоклѣточныхъ растений	29
---	----

Заразные болѣзни растений.— Пласмодіи миксомицетъ и ихъ химіотаксія.— Приученіе пласмодіевъ къ ядамъ.— Патогенное дѣйствіе склеротиніи на явнотрачныхъ.— Зарубцевываніе у растений.— Защита растений противъ бактерій.— Чувствительность растительныхъ клѣтокъ къ осмотическому давленію.— Приспособленіе растений къ послѣднему.— Зависимость химическихъ явленій отъ чувствительности растительныхъ клѣтокъ.— Законъ Веберъ - Фехнера.

Глава III.

Предварительныя замѣчанія относительно невоспримчивости въ животномъ царствѣ СТРАН.
40

Примѣры естественной невоспримчивости между безпозвоночными.— Невоспримчивость противъ микробовъ и отсутствие чувствительности къ микробнымъ ядамъ — два различныя свойства.— Невоспримчивый организмъ не освобождается отъ микробовъ помощью выдѣлительныхъ органовъ.— Онъ уничтожаетъ ихъ разсасываніемъ.— Судьба постороннихъ тѣлъ въ организмѣ.— Разсасываніе клѣтокъ.— Внутрикѣточное пищевареніе.— Оно производится помощью растворимыхъ ферментовъ.— Пищевареніе у планарій и актиній.— Актинодіастазъ.— Переходъ отъ внутрикѣточного пищеваренія къ пищеваренію выдѣленными соками.— Пищевареніе у высшихъ животныхъ.— Энтерокиназъ и роль его въ пищевареніи.— Психическіе и нервныя элементы въ пищевареніи.— Приспособленіе панкреатическаго выдѣленія къ роду пищи.— Выдѣленіе пепсина въ кровъ и въ мочу.

Глава IV.

Разсасываніе форменныхъ элементовъ 68

Пищевареніе въ тканяхъ. Резорбированіе клѣтокъ у безпозвоночныхъ.— Резорбированіе красныхъ шариковъ фагоцитами позвоночныхъ.— Фагоциты.— Различныя виды этихъ клѣтокъ.— Макрофаги и микрофаги.— Роль первыхъ въ резорбированіи организованныхъ элементовъ.— Пищеварительная способность макрофагныхъ органовъ.— Раствореніе красныхъ шариковъ кровяными серумами.— Два вещества, дѣйствующія при гемолизѣ.— Макроцитазъ и фиксаторъ.— Аналогія послѣдняго съ энтерокиназомъ.— Устраненіе макроцитаза во время фаголиза.— Устраненіе фаголиза.— Резорбированіе сперматозоидовъ.— Присутствіе фиксаторовъ въ плазмѣ.— Происхожденіе фиксаторовъ.

Глава V.

Резорбированіе бѣлковыхъ жидкостей 110

Разсасываніе бѣлковыхъ жидкостей.— Осаждающія вещества кровяной сыворотки (précipitines), появляющіяся вслѣдствіе резорбирования серумовъ и молока.— Разсасываніе желатины.— Лейкоцитарное происхожденіе фермента, переваривающаго желатину.— Антиэнзимы.— Антиствораживающее вещество.— Антицитотоксины.— Антигемотоксичныя серумы.— Ихъ двѣ составныя части: антицитазъ и антификсаторъ.— Дѣйствіе антицитаза.— Антиспермотоксины.— Происхожденіе антицитотоксиновъ.— Теорія Эрлиха относительно этого вопроса.— Происхожденіе антигемотоксина.— Происхожденіе антиспермотоксина.— Производство этихъ противу-

веществъ кастрированными самцами.— Антиспермофиксаторъ, полученный при устраненіи сѣмянныхъ тѣлъ.— Распредѣленіе спермотоксина и антиспермотоксина въ организмѣ.

Глава VI.

Естественный иммунитетъ противъ микробовъ 134

Естественный иммунитетъ и составъ жидкостей организма.— Культивированіе микробовъ инфлүэнцы и повального воспаленія легкихъ рогатаго скота въ жидкостяхъ невоспримчивыхъ животныхъ.— Сопротивленіе дафній относительно бластомицетъ.— Примѣры естественнаго иммунитета у насѣкомыхъ и мягкотѣлыхъ.— Невоспримчивость рыбъ къ сибирской язвѣ.— Невоспримчивость лягушекъ къ сибирской язвѣ, къ микробу Эрнста, къ бациллу мышинной септицеміи и къ холерному вибриону.— Естественный иммунитетъ каймана.— Иммунитетъ курицы и голубя къ сибирской язвѣ и человѣческой чахоткѣ.— Иммунитетъ собаки и крысы къ сибиреязвенной палочкѣ.— Невоспримчивость млекопитающихъ къ сибиреязвеннымъ вакцинамъ.— Иммунитетъ морской свинки къ спирилламъ, вибрионамъ и стрептококкамъ.— Естественный иммунитетъ къ анаэробнымъ бацилламъ.— Судьба бластомицетъ и трипанозомъ въ невоспримчивомъ организмѣ.

Глава VII.

Механизмъ естественнаго иммунитета противъ микробовъ 182

Разрушеніе микробовъ при естественномъ иммунитетѣ есть резорбироваііе.— Роль воспаленія при естественномъ иммунитѣ.— Существенное значеніе микрофаговъ въ иммунитетъ противъ микробовъ.— Химіотаксія лейкоцитовъ и поглощеніе микробовъ.— Фагоциты способны поглощать живыхъ и вирулентныхъ микробовъ.— Перевариваніе микробовъ внутри фагоцитовъ совершается чаще всего въ слабо-кислой средѣ.— Бактерицидныя свойства серумовъ.— Фагоцитарное происхожденіе бактерициднаго вещества.— Теорія выдѣленія бактерициднаго вещества лейкоцитами.— Сравненіе бактерицидныхъ свойствъ серумовъ и кровяныхъ плазмъ.— Бактерицидное вещество серума не должно быть разсматриваемо какъ продуктъ выдѣленія лейкоцитовъ; оно остается внутри фагоцитовъ, пока послѣдніе невредимы.— Цитазы.— Два вида цитазовъ: макро- и микроцитазы.— Цитазы суть эндо-энзимы, приближающіеся къ трипсинамъ.— Измѣненіе способности окрашиванія и формы микробовъ внутри фагоцитовъ.— Отсутствіе и рѣдкость фиксаторовъ въ серумѣ естественно иммунныхъ животныхъ.— Агглютинація не играетъ никакой существенной роли въ механизмѣ естественной невоспримчивости.— Отсутствіе антитоксическихъ свойствъ въ жидкостяхъ организма при естественномъ иммунитѣ.— Фагоциты уничтожаютъ микробовъ, при чемъ до поглощенія послѣднихъ токсины ихъ не нейтрализованы.

Глава VIII.

Обзоръ фактовъ приобрѣтённого иммунитета противъ микробовъ. .

СТРАНА
21

Открытие ослабленныхъ вирусовъ и применение его къ прививкамъ противъ инфекціонныхъ болѣзней. — Вакцинація микробными продуктами. — Вакцинація серумами. — Приобрѣтенный иммунитетъ лягушки къ болѣзни синяго гноя. — Приобрѣтенный иммунитетъ къ вибрионамъ. — Внеклеточное разрушеніе холернаго вибриона. — Роль обоихъ веществъ въ Пфейфферовскомъ явленіи. — Специфичность фиксаторовъ. — Фагоцитозъ и отношеніе его къ внеклеточному разрушенію вибрионовъ. — Роль фагоцитоза въ приобретенной невосприимчивости къ вибрионамъ. — Судьба спиралей возвратнаго тифа въ организмъ предохраненной свинки. — Приобрѣтенный иммунитетъ противъ микробовъ тифа и синяго гноя. — Приобрѣтенный иммунитетъ противъ бацилл свиной краснухи и сибирской язвы. — Приобрѣтенный иммунитетъ противъ стрептококка. — Приобрѣтенный иммунитетъ крысъ противъ трипанозомъ.

Глава IX.

Механизмъ приобретенной невосприимчивости противъ микробовъ. 26

Цитаазы и фиксаторы. — Только послѣдніе увеличиваются въ предохраненномъ организмѣ. — Свойства фиксаторовъ. — Отличіе ихъ отъ агглютинативныхъ веществъ. — Роль послѣднихъ въ приобретенной невосприимчивости. — Предохранительныя свойства жидкостей невосприимчиваго организма. — Стимулирующее дѣйствіе жидкостей. — Предохранительная способность серума не можетъ служить мѣриломъ приобретеннаго иммунитета. — Примѣры приобретеннаго иммунитета, въ которыхъ серумы не обнаруживаютъ предохранительной способности. — Фагоцитозъ въ случаѣ приобретенной невосприимчивости. — Отрицательная химіотаксія лейкоцитовъ. — Теорія ослабленія микробовъ жидкостями невосприимчивыхъ животныхъ. — Опроверженіе этой теоріи. — Фагоцитозъ происходитъ безъ предварительной нейтрализаціи микробныхъ токсиновъ. — Происхожденіе фиксирующихъ и предохранительныхъ свойствъ жидкостей. — Отношеніе этихъ способностей къ фагоцитозу. — Теорія „боковыхъ цѣпей“ Эрлиха и фагоцитарная теорія.

Глава X.

Быстро приобретенная и преходящая невосприимчивость къ микробамъ, вызванная специфическими и нормальными серумами или другими веществами или микробами, чѣмъ тѣ, противъ которыхъ хотятъ предохранить организмъ 31

Невосприимчивость, вызванная специфическими серумами. — Аналогія между механизмомъ этой невосприимчивости и той, которая наблюдается въ невосприимчивости, вызванной патогенными микробами и ихъ продуктами. — Роль фагоцитоза въ приобретенной невосприим-

чивости помощью специфических сывороток. — Влияние оцина на ход иммунизации этими сыворотками. — Стимулирующее действие специфических сывороток. — Предохранительное и возбуждающее действие нормальных сывороток. — Влияние других жидкостей, помимо сыворотки: бульона, мочи, физиологической воды и т. д. Антагонизм между сибиреязвенными палочками и некоторыми другими бактериями.

СТРАЖ.

Глава XI.

Естественная невосприимчивость против токсинов 346

Примеры естественной невосприимчивости против токсинов. — Невосприимчивость пауков и скорпионов к столбнячному яду. — Невосприимчивость скорпиона к его собственному яду. — Антитоксическая способность крови скорпионов. — Невосприимчивость личинок *Oryctes* и сверчков против столбнячного токсина. — Невосприимчивость и чувствительность лягушек к этому яду. — Естественная невосприимчивость пресмыкающихся к столбнячному токсину. — Антитетаническая способность крови каймана. — Невосприимчивость змеи к змеиному яду. — Невосприимчивость курь против тетанического яда. — Невосприимчивость ежа к ядам. — Невосприимчивость крысы к дифтеритному яду.

Глава XII.

Искусственная невосприимчивость к токсинам 364

Привыкание к ядам. — Искусственная невосприимчивость к бактериальным и растительным токсинам, а также к змеиному яду. — Главные способы иммунизации. — Иммунизация помощью токсинов и токсидов. — Предохранение против дифтеритного яда. — Явления, происходящие во время предохранительных прививок против токсинов. — Жарь. — Леукоцитозъ. — Развитие антитоксической способности. — Свойства антитоксинов. — Способ действия антитоксинов. — Действие антитоксинов *in vitro*. — Действие их на организм. — Влияние живых элементов на соединение антитоксина с токсином. — Антитоксическое действие неспецифических сывороток, сывороток непродолжительных животных и бульона. — Иммунитетъ против токсинов не находится в прямом отношении с богатством содержания антитоксина в жидкостях организма. — Усиленная чувствительность организма, подвергаемого повторному действию токсинов. — Ослабление чувствительности к токсинам иммунизированного организма. Гипотезы о природе и происхождении антитоксинов. — Гипотеза превращения токсинов в антитоксины. — Гипотеза приемников, оторванных от клеток, как источник антитоксинов. — Гипотеза о нервном происхождении столбнячного антитоксина. Фиксация тетанического яда веществом нервных центров. — Отношение между сапонинномъ и холестеринномъ. — Противомышьяковый сыворотокъ. — Роль фагоцитовъ въ борьбѣ организма противъ ядовъ. — Вероятная роль фагоцитовъ въ производствѣ антитоксиновъ.

Глава XIII.

Невосприимчивость кожи и слизистых оболочек 435

Защитительная функция кожи. — Отпадение чешуекъ эпидермиса, какъ средство избавленія организма отъ микробовъ. — Локализация и задержка микробовъ въ кожѣ. — Вмѣшательство фагоцитовъ въ защитѣ кожи.

Удаленіе микробовъ со слизистой оболочки. — Микробицидная роль слезъ. — Всасываніе токсиновъ слизистой оболочки. — Защита роговой оболочки. — Удаленіе микробовъ слизистой оболочкой носа. — Защита дыхательныхъ путей. — Пыльные клѣтки. — Всасываніе ядовъ дыхательными путями.

Предполагаемая микробицидная способность слюны. — Роль микробныхъ продуктовъ въ защитѣ ротовой полости. — Антитоксичная роль слюны. — Антисептическое дѣйствіе желудочнаго сока. — Антитоксичная роль пепсина. — Защитительная роль кишекъ. — Отсутствіе микробициднаго дѣйствія кишечныхъ ферментовъ. — Защитительная функция желчи. — Антитоксическая роль пищеварительныхъ ферментовъ. — Вспомогательная и мѣшающая роль кишечныхъ микробовъ. — Разрушеніе токсиновъ этими микробами. — Защитительная роль печени. — Защитительная функция лимфоидныхъ органовъ кишекъ. — Защитительная роль слизистыхъ оболочекъ половыхъ органовъ. — Самоочищеніе влагалища.

Глава XIV.

Невосприимчивость, приобрѣтенная естественнымъ путемъ . . . 465

Невосприимчивость, приобрѣтенная послѣ выздоровленія отъ заразныхъ болѣзней. — Невосприимчивость, приобрѣтенная при перемежающейся лихорадкѣ. — Гуморальныя свойства выздоравливающихъ отъ тифа. — Предохранительная способность крови выздоровѣвшихъ отъ азіатской холеры. — Антитоксическая способность крови выздоровѣвшихъ отъ дифтерита.

Невосприимчивость, приобрѣтенная наслѣдственнымъ путемъ. — Отсутствіе наслѣдственной невосприимчивости въ строгомъ смыслѣ слова. — Невосприимчивость, переданная кровью матери и желточнымъ веществомъ. — Невосприимчивость, переданная молокомъ матери.

Глава XV.

Прививки 487

I. Ослопрививаніе. — II. Предохранительныя прививки противъ овечьей оспы. — III. Предохранительныя прививки противъ бѣшенства. — IV. Предохранительныя прививки противъ чумы рогатаго скота. — V. Предохранительныя прививки противъ сибирской язвы. — VI. Предохранительныя прививки противъ симптоматическаго карбункула. — VII. Предохранительныя прививки противъ свиной крас-

нужи. — VIII. Предохранительныя прививки противъ повального воспаления легкихъ рогатаго скота. — IX. Предохранительныя прививки противъ тифа. — X. Предохранительныя прививки противъ человеческой чумы. — XI. Предохранительныя прививки противъ тетануса. — XII. Предохранительныя прививки противъ дифтерита.

Глава XVI.

Историческій очеркъ нашихъ знаній объ иммунитетѣ . . . 537

Способы предохраненія противъ змѣйнаго яда и противъ воспаления легкихъ рогатаго скота у дикихъ народовъ. — Вариолизація и оспопрививаніе. — Открытіе ослабленія вирусомъ и прививокъ ослабленными микробами. — Теорія истощенія среды, какъ причина пріобрѣтенной невосприимчивости. — Теорія веществъ, мѣшающихъ размноженію микробовъ въ невосприимчивомъ организмѣ. — Теорія локализациі невосприимчивости. — Теорія приспособленія клѣтокъ предохраненнаго организма.

Наблюденія присутствія микробовъ въ бѣлыхъ кровяныхъ шарикахъ. — Исторія фагоцитоза и теоріи фагоцитовъ. — Многочисленныя нападенія на эту теорію. — Теорія бактерициднаго свойства жидкостей. — Теорія антиоксической способности жидкостей. — Виѣкльточное разрушеніе микробовъ. — Аналогія между бактериолизомъ и гемолизомъ. — Теорія боковыхъ цѣпей. — Успѣхи фагоцитарной теоріи. — Попытки согласить ее съ гуморальной теоріей. — Современное положеніе вопроса невосприимчивости.

Глава XVII.

Заключеніе 578

Способы защиты организма противъ заразныхъ началъ. — Раасасываніе микробовъ. — Фагоциты и роль ихъ при воспаленіи. — Дѣйствіе фагоцитовъ при резорбированіи микробовъ. — Цитазы — ферменты фагоцитовъ. — Цитазы тѣсно связаны съ фагоцитами. — Фиксаторы и роль ихъ въ пріобрѣтенной невосприимчивости. — Фиксаторы выдѣляются фагоцитами и легко переходятъ въ жидкости организма. — Внутренній механизмъ дѣйствія фиксаторовъ. — Приспособленіе фагоцитовъ разрушать микробовъ при пріобрѣтенной невосприимчивости. — Разница между фиксаторами и агглютинами. — Антитоксины и аналогія ихъ съ фиксаторами. — Гипотеза о происхожденіи антитоксиновъ. — Кльѣточный иммунитетъ носить характеръ общаго явленія. — Чувствительность и роль ее въ иммунитетѣ. — Примѣненіе теоріи иммунитета къ медицинской практикѣ.

I.

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.

--	--	--

